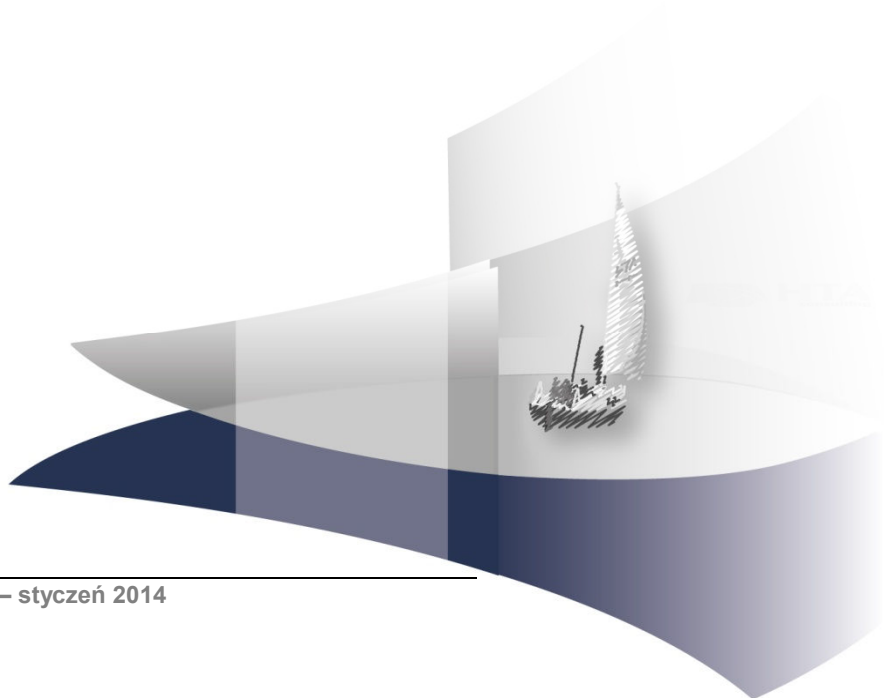
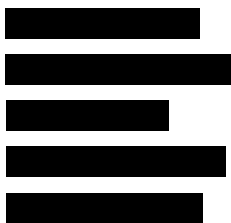


ANALIZA KLINICZNA

IMATYNIB (MEAXIN®) W LECZENIU PACJENTÓW Z OSTRĄ BIAŁACZKĄ LIMFOBLASTYCZNĄ Z CHROMOSOMEM PHILADELPHIA

Wersja 1.0



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

SPIS TREŚCI

STRESZCZENIE	12
1. WSTĘP.....	16
1.1. Cel analizy klinicznej	16
1.2. Definiowanie problemu decyzyjnego	16
1.2.1. Populacja docelowa	16
1.2.2. Interwencja.....	16
1.2.3. Komparatory.....	16
1.2.4. Punkty końcowe	16
2. PROBLEM ZDROWOTNY	18
2.1. Definicja.....	18
2.1.1. Klasyfikacja ALL.....	18
2.2. Etiologia i patogenezę	19
2.3. Epidemiologia.....	20
2.4. Objawy kliniczne	21
2.5. Rozpoznanie	22
2.6. Rokowanie i czynniki prognostyczne	23
2.7. Leczenie	24
2.7.1. Kryteria odpowiedzi na leczenie.....	26
2.7.2. Wytyczne praktyki klinicznej.....	26
2.8. Aktualny status refundacyjny	33
2.8.1. Finansowanie TKI w Polsce	33
2.8.2. Rekomendacje finansowe agencji HTA.....	34
3. DEFINIOWANIE PROBLEMU DECYZYJNEGO.....	37
3.1. Uzasadnienie wyboru komparatorów	37
3.2. Określenie problemu decyzyjnego.....	38
3.2.1. Populacja docelowa	38
3.2.2. Interwencja.....	38
3.2.3. Komparatory.....	39
3.2.4. Punkty końcowe	39
3.2.5. Podsumowanie.....	39
4. CHARAKTERYSTYKA OCENIANYCH INTERWENCJI	41

4.1.	Imatynib.....	41
4.2.	Substancje składowe schematów chemioterapii w leczeniu ALL	43
4.2.1.	Asparaginaza	44
4.2.2.	Cyklofosfamid.....	45
4.2.3.	Cytarabina.....	47
4.2.4.	Daunorubicyna	49
4.2.5.	Etopozyd	50
4.2.6.	Metotreksat	52
4.2.7.	Winkrystyna.....	53
5.	METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ	56
5.1.	Schemat przeprowadzenia analizy efektywności klinicznej.....	56
5.2.	Kryteria włączenia i wykluczenia.....	56
5.2.1.	Kryteria włączenia badań do analizy	56
5.2.2.	Kryteria wykluczenia badań z analizy.....	57
5.3.	Wyszukiwanie badań klinicznych.....	57
5.3.1.	Strategia wyszukiwania.....	58
5.3.2.	Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej	59
5.3.3.	Selekcja odnalezionych publikacji.....	60
5.3.4.	Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych.....	60
5.4.	Ekstrakcja danych z badań klinicznych.....	61
5.5.	Analiza statystyczna wyników.....	62
5.5.1.	Analiza heterogeniczności badań klinicznych	62
5.6.	Ocena siły dowodów naukowych	62
6.	WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH	63
6.1.	Wyniki przeszukania baz informacji medycznej.....	63
6.2.	Charakterystyka badań włączonych do analizy	66
6.2.1.	Nowo zdiagnozowana ALL Ph(+).....	66
6.2.2.	Nawracająca lub oporna na leczenie ALL Ph(+)	73
7.	WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ	75
7.1.	Nowo zdiagnozowana ALL Ph(+).....	75
7.1.1.	Skuteczność.....	75
7.1.2.	Bezpieczeństwo	86
7.2.	Nawracająca lub oporna na leczenie ALL Ph(+).....	88
7.2.1.	Skuteczność.....	88
7.2.2.	Bezpieczeństwo	91

8. ALERTY BEZPIECZEŃSTWA	92
9. WYNIKI OPRACOWAŃ WTÓRNYCH	93
10. WNIOSKI KOŃCOWE	95
10.1. Skuteczność	95
10.2. Bezpieczeństwo	96
11. OGRANICZENIA	97
12. DYSKUSJA	98
13. BIBLIOGRAFIA	101
14. SPIS TABEL	114
15. SPIS RYSUNKÓW	116
16. ANEKS	117
16.1. Strategia wyszukiwania w bazach informacji medycznej.....	117
16.2. Formularz oceny wiarygodności badań	122
16.2.1. Skala Jadad	122
16.2.2. Skala NOS dla badań kohortowych.....	122
16.2.3. Formularz oceny wiarygodności badań jednoramiennych w skali zaproponowanej przez NICE.....	124
16.3. Definicje ocenianych punktów końcowych.....	124
16.4. Formularze ekstrakcji danych z badania.....	127
16.5. Charakterystyka badań włączonych do analizy	127
16.5.1. Nowo zdiagnozowana ALL Ph(+).....	127
16.5.2. Nawracająca lub oporna ALL Ph(+)	151
16.6. Szczegółowe wyniki analizy klinicznej	156
16.6.1. Działania niepożądane.....	156
16.7. Badania w toku.....	167
16.8. Badania wykluczone z analizy	169

INDEKS SKRÓTÓW

ADM	Adriamycyna (<i>Adriamycin</i>)
AE	Działania niepożądane (<i>Adverse Events</i>)
ALL	Ostra białaczka limfoblastyczna (<i>Acute Lymphoblastic Leukemia</i>)
Allo-HSCT	Allogeniczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (<i>Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation</i>)
ALL Ph(+)	Ostra białaczka limfoblastyczna z chromosomem Philadelphia (<i>Philadelphia chromosome positive Acute Lymphoblastic Leukemia</i>)
ALT	Aminotransferaza alaninowa (<i>Alanine aminotransferase</i>)
AMLL	Ostra białaczka o mieszanym fenotypie (<i>Acute Mixed Lineage Leukemia</i>)
ANC	Bezwzględna liczba neutrofilii (<i>Absolute Neutrophil Count</i>)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
Ara-C	Arabinozyd cytozyny (cytarabina) (<i>Cytarabine</i>)
Asp	Asparaginaza (<i>Asparaginase</i>)
AST	Aminotransferaza asparaginianowa (<i>Aspartate aminotransferase</i>)
Auto-HSCT	Autologiczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (<i>Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation</i>)
bd	brak danych
CADTH	Kanadyjska agencja HTA (<i>Canadian Agency for Drugs Technologies in Health</i>)
CCR	Całkowita odpowiedź cytogenetyczna (<i>Complete cytogenetic response</i>)
CHT	Chemioterapia

CI	Przedział ufności (<i>Confidence Interval</i>)
CMR	Całkowita odpowiedź szpiku kostnego (<i>Complete marrow response</i>)
CR	Całkowita odpowiedź (<i>Complete response</i>)
CRi	Niekompletna odpowiedź całkowita (<i>Incomplete CR</i>)
CVAD	Chemioterapia złożona (cyklofosfamid, winkrystyna, doksorubicyna, deksametazon)
Cy	Cyklofosfoamid
Dexa	Deksametazon (<i>Dexamethasone</i>)
DFS	Przeżycie wolne od choroby (<i>Disease-free survival</i>)
DIV	Kombinacja winkrystyny z deksametazonem (<i>Combination vincristine and dexamethasone</i>)
DNA	Kwas deoksyrybonukleinowy (<i>Deoxyribonucleic acid</i>)
DNR	Daunorubicyna (<i>Daunorubicin</i>)
DOX	Doksorubicyna (<i>Doxorubicin</i>)
EBV	Wirus Epstein-Barr (<i>Epstein-Barr virus</i>)
EFS	Przeżycie wolne od zdarzenia (<i>Event-free survival</i>)
EGIL	Europejska Grupa do spraw Klasyfikacji Immunologicznej Białaczek (<i>European Group for the Immunological Characterization of Leukemias</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Medicines Agency</i>)
Eto	Etopozyd
FISH	Fluorescencyjna hybrydyzacja <i>in situ</i> (<i>Fluorescence In Situ Hybridization</i>)
FLU	Fludarabina

G-CSF	Granulocytny czynnik wzrostu (<i>Granulocyte Colony-Stimulating Factor</i>)
GVHD	Choroba przeszczep przeciw gospodarzowi (<i>Guest Versus Host Disease</i>)
HAM	Mitoksantron z pośrednią dawką cytarabiny (<i>Mitoxantrone with intermediate dose cytarabine</i>)
HAS	Francuska agencja HTA (<i>Haute Autorité de Santé</i>)
HDC	Hydrokortyzon (<i>Hydrocortisone</i>)
HD-MTX	Wysokie dawki metotreksatu (<i>High-Dose Methotrexate</i>)
HLA	Ludzkie antygeny leukocytnarne (<i>Human Leukocyte Antigen</i>)
HR	Ryzyko względne (<i>Hazard Ratio</i>)
HSCT	Przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (<i>Hematopoietic Stem Cell Transplant</i>)
HTA	Ocena Technologii Medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
ID-Mtx	Pośrednie dawki metotreksatu (<i>Intermediate-Dose methotrexate</i>)
IDA	Idarubicyna
IMT	Imatynib
i.m.	Domięśniowo (<i>intramuscular</i>)
IND	Indukcja
i.t.	Dokanałowo (<i>intrathecal</i>)
IS	Wynik (różnica) istotny statystycznie
ITT	Analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Intention To Treat</i>)
i.v.	Dożylnie (<i>in vena</i>)

KONS	Konsolidacja
L-Asp	L-Asparaginaza (<i>L-Asparaginase</i>)
LBL	Chłoniaki limfoblastyczne (<i>Lymphoblastic Lymphoma</i>)
m.c.	Masa ciała
MEL	Melfalan
mITT	Analiza zgodna ze zmodyfikowaną intencją leczenia (<i>Modified Intention To Treat</i>)
MMF	Mykofenolan mofetylu
Mol-CR	Odpowiedź molekularna
6-MP	6-Merkaptopuryna
MPD	Metyloprednizolon
MRD	Minimalna choroba resztkowa (<i>Minimal Residual Disease</i>)
MTX	Metotreksat (<i>Methotrexate</i>)
MIT	Mitoksantron (<i>Mitoxantrone</i>)
n	Liczba pacjentów ze zdarzeniami
N	Liczebność próby w badaniu klinicznym / liczba pacjentów w grupie
NCCN	Narodowa Sieć Referencyjnych Ośrodków Onkologicznych (<i>National Comprehensive Cancer Network</i>)
NCI	Narodowy Instytut Raka (<i>National Cancer Institute</i>)
ND	Nie dotyczy
NHS	Szkocka agencja HTA (<i>The National Health Service Scotland</i>)
NICE	Brytyjska agencja HTA (<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)
NNH	Liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej, zamiast porównywalnej, spowoduje pojawienie się jednego dodatkowego zdarzenia niepożądanego

- efektu szkodliwego
(*Number Needed to Harm*)
- NNT** Liczba pacjentów, których należy poddać danej interwencji, aby uzyskać pożądaną efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego u jednego z nich w określonym czasie
(*Number Needed to Treat*)
- NR** Brak remisji
(*No Remission*)
- NS** Wynik (różnica) nieistotny statystycznie
(*Not Significant*)
- OB** Okres obserwacji
- OR** Iloraz szans
(*Odds Ratio*)
- OS** Przeżycie całkowite
(*Overall Survival*)
- OUN** Ośrodkowy układ nerwowy
- p** Poziom istotności statystycznej (wartość p)
- PALG** Polska Grupa ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych
(*Polish Adult Leukemia Group*)
- PBAC** Australijska agencja HTA
(*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*)
- p.c.** Powierzchnia ciała
- PDN** Prednizon
- PFS** Przeżycie wolne od progresji
(*Progression-Free Survival*)
- PK** Punkt końcowy
- p.o.** Doustnie
(*per oral*)
- PR** Częściowa odpowiedź na leczenie
(*Partial Response*)
- PTOK** Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
- RD** Różnica ryzyka
(*Risk Difference*)
- RFS** Przeżycie wolne od nawrotu choroby

(Relapse-Free Survival)

RR	Ryzyko względne <i>(Relative Risk)</i>
RT-PCR	Reakcja łańcuchowa polimerazy z odwrotną transkryptazą <i>(Reverse-Transcriptase Polymerase Chain Reaction)</i>
SAE	Ciężkie działania niepożądane <i>(Serious Adverse Events)</i>
s.c.	Podskórnice <i>(subcutaneously)</i>
SR	Trwała odpowiedź <i>(Sustained Response)</i>
ThG	Tioguanina <i>(Thioguanine)</i>
TKI	Inhibitor kinazy tyrozynowej <i>(Tyrosine-Kinase Inhibitor)</i>
TRM	Śmierć zależna od transplantacji <i>(Transplant-Related Mortality)</i>
TTP	Czas do progresji choroby <i>(Time to Disease Progression)</i>
VAD	Chemioterapia złożona (winkrystyna, doksorubicyna, deksametazon)
VCR	Winkrystyna <i>(Vincristine)</i>
VEP	Wepezid <i>(Vepesid)</i>
VND	Windezyna <i>(Vindesine)</i>
VM-26	Tenizpozyd
WBC	Krwinki białe <i>(White Blood Cells)</i>
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia <i>(World Health Organization)</i>

STRESZCZENIE

■ Cel

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa imatynibu (IMT) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Philadelphia (ALL Ph(+)).

■ Metodyka

Analiza kliniczna przeprowadzona została w oparciu o wyniki randomizowanych badań klinicznych (RCT), jak również badań obserwacyjnych, zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM). W celu odnalezienia odpowiednich doniesień naukowych przeszukano elektroniczne bazy informacji medycznej (m.in. MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library). Poszukiwano badań z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności, oceniających skuteczność i bezpieczeństwo terapii IMT:

- w populacji z nowo rozpoznaną ALL Ph(+) w połączeniu z chemioterapią (CHT) w fazie indukcji, konsolidacji i leczenia podtrzymującego,
- w populacji z nawracającą lub oporną na leczenie ALL Ph(+) w monoterapii.

Selekcja odnalezionych prac dokonywana była niezależnie przez dwóch analityków. Oceniano punkty końcowe związane z przeżyciem całkowitym, przeżyciem wolnym od progresji lub od choroby, odpowiedzią na leczenie oraz wystąpieniem działań niepożądanych.

■ Charakterystyka badań klinicznych

W wyniku przeszukania źródeł informacji medycznej zidentyfikowano łącznie 4997 pozycji literaturowych. Do analizy na podstawie pełnych tekstów zakwalifikowano 213 publikacji. Kryteria włączenia do analizy klinicznej spełniło 15 badań (36 pozycji bibliograficznych), w tym 12 badań dotyczących populacji pacjentów z nowo zdiagnozowaną ALL Ph(+) oraz 3 prace dotyczące nawrotowej lub opornej na leczenie ALL Ph(+).

W badaniach dotyczących nowo zdiagnozowanej ALL Ph(+) porównywano terapię złożoną IMT + CHT z CHT, przy czym dwie prace zaprojektowano jako próby randomizowane, natomiast pozostałe to badania obserwacyjne z historyczną grupą kontrolną. W pięciu pracach oceniano pacjentów dorosłych, dwa badania ukierunkowane były na populację osób powyżej 55 lat, natomiast cztery dotyczyły populacji pediatrycznej. W jednej pracy uczestniczyła populacja zróżnicowana pod względem wiekowym, obejmująca zarówno dzieci, jak również dorosłych.

Z kolei wśród badań dotyczących populacji z nawracającą lub oporną na leczenie ALL Ph(+) wszystkie stanowiły opisy serii przypadków i obejmowały wyłącznie pacjentów dorosłych.

■ Wyniki analizy skuteczności

Populacja pacjentów z nowo zdiagnozowaną ALL Ph(+)

W grupie dorosłych pacjentów wykazano istotną statystycznie przewagę IMT + CHT nad CHT w odniesieniu do:

- całkowitej odpowiedzi (CR), którą uzyskało
 - a. po fazie indukcji: 77%–90% pacjentów w grupie IMT + CHT oraz 67%–70% chorych w grupie CHT,
 - b. w fazie konsolidacji: 92% pacjentów w grupie IMT + CHT oraz 82% chorych w grupie CHT,
 - c. niezależnie od fazy leczenia: 100% pacjentów z grupy IMT + CHT oraz 94% w grupie CHT.
- mediany przeżycia wolnego od choroby (DFS), która w grupie IMT + CHT wynosiła 18 mies. w porównaniu z 9,6 mies. w grupie CHT,
- odsetka przeżyć wolnych od choroby (DFS), które w grupie IMT + CHT w porównaniu z CHT, wyniosły:
 - a. po 18 mies. 51% vs 31%, $p = 0,02$,
 - b. po 4 latach 43% vs 20%, $p = 0,002$,
 - c. po 5 latach 39% vs 25%, $p = 0,044$,
- przeżycia wolnego od nawrotów (RFS), które po 4 latach w grupie IMT + CHT wynosiło 50% w porównaniu z 33% w grupie CHT ($p = 0,0003$),
- przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS), które po 4 latach w grupach IMT + CHT i CHT wynosiło odpowiednio 33% i 18% ($p = 0,0001$),
- mediany przeżycia całkowitego (OS), która w grupach IMT + CHT i CHT wynosiła odpowiednio 37,2 i 13,2 mies. ($p = 0,009$),
- odsetka całkowitych przeżyć, które w grupie IMT + CHT w porównaniu z CHT, wyniosły odpowiednio
 - a. po 18 mies. 65% i 39%, $p = 0,05$,
 - b. po 3 latach 54% i 15%, $p = 0,001$,
 - c. po 4 latach 30%–52% i 10%–22%, $p < 0,05$,
 - d. po 5 latach 38% i 23%, $p = 0,009$.

W grupie osób starszych (> 55 r.ż.) wykazano istotną statystycznie przewagę schematu IMT + CHT nad CHT w odniesieniu do:

- całkowitej odpowiedzi (CR), którą uzyskało
 - a. po fazie indukcji 96,3% pacjentów w grupie IMT i 50% w grupie CHT, $p = 0,0001$,
 - d. w fazie konsolidacji 83% pacjentów w grupie IMT + CHT i 33% w grupie CHT, $p = 0,001$,
- mediany przeżycia wolnego od nawrotów (RFS), która w grupach IMT + CHT i CHT wynosiła odpowiednio 20,1 i 4,2 mies., $p = 0,0003$,
- odsetka przeżyć bez choroby (DFS), który po roku terapii w grupie IMT + CHT wynosił 58% w porównaniu z 11% w grupie CHT ($p = 0,0003$),
- mediany przeżycia całkowitego (OS), która w grupie IMT + CHT wynosiła 23,2 mies. w porównaniu z 11,2 mies. w grupie CHT ($p = 0,004$),
- odsetka rocznych przeżyć całkowitych, które w grupach IMT + CHT i CHT wyniosły odpowiednio 66% i 43% ($p = 0,004$).

W populacji pediatrycznej wykazano istotną statystycznie przewagę IMT + CHT nad CHT w odniesieniu do:

- odsetka przeżyć wolnych od zdarzeń (EFS), które w grupie IMT + CHT w porównaniu z CHT wyniosły odpowiednio:
 - a. po 3 latach: 78,7–80,5% i 29,6–35,0% ($p < 0,05$),
 - b. po 5 latach: 81,3% i 29,6%, ($p = 0,0035$),
- odsetka przeżyć całkowitych, które w grupach IMT + CHT i CHT, wyniosły odpowiednio:
 - a. po 3 latach: 86,5% i 34,6% ($p < 0,01$),
 - b. po 5 latach: 87,5% i 30,8% ($p = 0,0017$).

Populacja pacjentów z nawracającą lub oporną na leczenie ALL Ph(+)

Wyniki badań włączonych do analizy wykazały, że IMT stosowany w monoterapii pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie ALL Ph(+) przyczynia się do uzyskania:

- całkowitej odpowiedzi hematologicznej oraz szpikowej u odpowiednio 19%–30% i 10%–33% chorych,
- odsetka przeżyć wolnych od progresji u 12% do 22,8% pacjentów,
- mediany TTP w zakresie 2,0–2,3 mies., a w przypadku pacjentów uzyskujących wczesną odpowiedź molekularną 28,6 mies.,
- mediany OS w zakresie 4,9–6,2 mies.,
- odsetka całkowitych przeżyć wynoszących:
 - a. po roku: 33,3% niezależnie od wczesnej odpowiedzi na leczenie oraz 100% w grupie pacjentów uzyskujących wczesną odpowiedź molekularną,
 - b. po 18 mies. 22,6%,
 - c. po 2 latach 80% w grupie pacjentów uzyskujących wczesną odpowiedź molekularną.

■ Wyniki analizy bezpieczeństwa

Populacja pacjentów z nowo zdiagnozowaną ALL Ph(+)

Analiza bezpieczeństwa wykazała, że IMT jest lekiem stosunkowo dobrze tolerowanym. Liczba zdarzeń SAE w trakcie monoterapii IMT była mniejsza niż u pacjentów stosujących CHT. Z kolei częstość obserwowanych AE w trakcie terapii IMT + CHT była podobna, jak w grupie CHT w odniesieniu do takich zdarzeń, jak: gorączka, infekcje bakteryjne, infekcje grzybicze, posocznica, zapalenie płuc, kardi toksycywność, zaburzenia układu pokarmowego, koagulacja, ostre GVHD oraz toksyczność niehematologiczna ogółem.

Populacja pacjentów z nawracającą lub oporną na leczenie ALL Ph(+)

W trakcie stosowania IMT w monoterapii u pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie ALL Ph(+) raportowano występowanie zaburzeń hematologicznych, takich jak: neutropenia, leukocytopenia, trombocytopenia, anemia oraz zaburzeń niehematologicznych (nudności, obrzęk kończyny dolnej, obrzęk wokół oczu, wysypka, wzrost aktywności enzymów wątrobowych oraz wzrost poziomu bilirubiny).

■ Wnioski końcowe

Na podstawie pojedynczych badań RCT oraz badań obserwacyjnych z historyczną grupą kontrolną stwierdzono, że w populacji pacjentów z nowo zdiagnozowaną ALL Ph(+) imatynib w skojarzeniu z CHT jest skuteczną opcją

terapeutyczną, pozwalającą na zwiększenie odsetka pacjentów z odpowiedzią całkowitą, wydłużającą przeżycie całkowite, a także przeżycie wolne od choroby oraz przeżycie wolne od zdarzeń czy nawrotów. Ponadto, imatynib jest lekiem stosunkowo dobrze tolerowanym, a częstość działań niepożądanych w stopniu 3. i/lub 4. w trakcie terapii IMT + CHT była podobna jak w grupie CHT. Uzyskane dane pochodzą z pojedynczych badań RCT o niskiej jakości metodycznej oraz badań porównawczych z historyczną grupą kontrolną.

Efektywność kliniczna imatynibu stosowanego w monoterapii w leczeniu pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie ALL Ph(+) oceniana była wyłącznie w badaniach bez grupy kontrolnej, w związku z czym nie było możliwe przeprowadzenie analizy porównawczej. Całkowita odpowiedź hematologiczna oraz szpikowa wystąpiła u odpowiednio 19%–30% i 10%–33% chorych, mediana przeżycia całkowitego mieściła się w zakresie 4,9-6,2 mies., natomiast przeżycie całkowite wynosiło 33% i 23% odpowiednio po roku i 18 miesiącach. W trakcie stosowania monoterapii imatynibem w leczeniu pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie ALL Ph(+) raportowano głównie występowanie zaburzeń hematologicznych, takich jak: neutropenia, leukocytopenia, trombocytopenia, anemia oraz zaburzenia niehematologiczne (nudności, obrzęk kończyny dolnej, obrzęk wokół oczu, wysypka, wzrost aktywności enzymów wątrobowych oraz wzrost poziomu bilirubiny).

1. WSTĘP

1.1. Cel analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa imatynibu (IMT) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Philadelphia (ALL Ph(+)).

1.2. Definiowanie problemu decyzyjnego

1.2.1. Populacja docelowa

Dorośli pacjenci oraz dzieci i młodzież z nowo rozpoznaną ALL Ph(+), dorośli pacjenci z nawracającą lub oporną na leczenie ALL Ph(+).

1.2.2. Interwencja

Imatynib (Meaxin) podawany doustnie w ramach katalogu chemioterapii:

- u pacjentów z nowo rozpoznaną ALL Ph(+) w połączeniu z chemioterapią (CHT) w fazie indukcji, konsolidacji i leczenia podtrzymującego,
- u pacjentów z nawracającą lub oporną na leczenie ALL Ph(+) w monoterapii do czasu wystąpienia progresji choroby.

1.2.3. Komparatory

Imatynib (Glivec) podawany doustnie w ramach programu chemioterapii niestandardowej:

- u pacjentów z nowo rozpoznaną ALL Ph(+) w połączeniu z chemioterapią (CHT) w fazie indukcji, konsolidacji i leczenia podtrzymującego,
- u pacjentów z nawracającą lub oporną na leczenie ALL Ph(+) w monoterapii do czasu wystąpienia progresji choroby.

Standardowe schematy CHT.

Uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w Rozdz. 3.1.

1.2.4. Punkty końcowe

- przeżycie całkowite (OS),

- przeżycie wolne od progresji (PFS),
- przeżycie wolne od choroby (DFS),
- przeżycie wolne od nawrotów (RFS),
- przeżycie wolne od zdarzeń (EFS),
- czas do wystąpienia progresji (TTP),
- odpowiedź na leczenie (CR, PR),
- działania niepożądane (ciężkie, ogółem).

2. PROBLEM ZDROWOTNY

2.1. Definicja

Ostre białaczki limfoblastyczne (*acute lymphoblastic leukemia*, ALL) to heterogenna grupa złośliwych nowotworów wywodzących się z komórek prekursorowych limfocytów, zwanych limfoblastami. Nowotwory te charakteryzują się obecnością w szpiku i krwi małych lub średnich komórek blastycznych, ze skąpą cytoplazmą o różnym zagęszczeniu chromatyny. [1, 2]

2.1.1. Klasyfikacja ALL

Zgodnie z klasyfikacją WHO z 2008 roku, która opiera się na ontogenezie oraz cechach biologicznych komórek, ALL oraz chłoniaki limfoblastyczne (*lymphoblastic lymphoma*, LBL) stanowią jedną grupę – nowotwory z progenitorów układu limfocytowego. W obrębie tej grupy rozróżnia się postacie wywodzące się z linii limfocytów B oraz T, które na podstawie badań molekularnych i genetycznych różnicuje się na poszczególne podtypy (Tabela 1). [1] W odróżnieniu od innych białaczek nie ma jednoznacznej definicji podziału wynikającego z różnic w rokowaniu. Rozróżnienie pomiędzy ALL i LBL polega na ocenie stopnia zajęcia szpiku – przyjmuje się, że stwierdzenie $\geq 20\%$ blastów w szpiku upoważnia do rozpoznania ALL. [1, 2]

Podstawowe znaczenie praktyczne ma klasyfikacja immunofenotypowa, opracowana przez *European Group for the Immunological Characterization of Leukemias* (EGIL), uwzględniająca obecność na powierzchni limfoblastów białek charakterystycznych dla poszczególnych etapów dojrzewania tych komórek. Zgodnie z tą klasyfikacją rozróżnia się dwie grupy: ALL z komórek B, których częstość występowania wynosi 74%, oraz ALL z komórek T, stanowiących 26% przypadków (Tabela 2). [2, 3] Klasyfikacja ta pozwala określić rokowanie oraz umożliwia wybór odpowiedniego leczenia [1, 2, 4]

Istotnym z praktycznego punktu widzenia jest podtyp ALL z obecnością chromosomu Philadelphia (ALL Ph(+)), który powstaje na skutek wymiany genów w obrębie długich ramion chromosomów 9 i 22, t(9; 22)(q34; q11). W wyniku tej mutacji dochodzi do połączenia dwóch genów: protoonkogenu ABL oraz genu BCR, którego produktem jest onkogenne białko BCR-ABL o zaburzonej aktywności kinazy tyrozynowej. [1, 2, 5]

Translokacja t(9; 22) ogranicza się do ALL z komórek prekursorowych limfocytów B. Najczęściej występuje w podtypie immunologicznym *common*, który charakteryzuje się ekspresją antygenu CD10 (Tabela 2). [5]

Tabela 1.
Klasyfikacja nowotworów z progenitorów limfocytów (wg WHO 2008) [1]

Grupa	Charakterystyka
1.	Ostra białaczka / chłoniak limfoblastyczny z linii B bez innej specyfikacji
2.	Ostre białaczki / chłoniaki limfoblastyczne z linii B z powtarzalnymi zmianami genetycznymi
2.1.	Ostra białaczka / chłoniak limfoblastyczny B z t(9; 22) (q34; q11.2); BCR-ABL1
2.2	Ostra białaczka / chłoniak limfoblastyczny B z t(v; 11q23) z rearanżacjami MLL
2.3	Ostra białaczka / chłoniak limfoblastyczny B z t(12; 21) (p13; q22); BCR-ABL1; TEL-AML1 (ETV5-RUNX1)
2.4	Ostra białaczka / chłoniak limfoblastyczny B z hiperdiploidią
2.5	Ostra białaczka / chłoniak limfoblastyczny B z hipodiploidią
2.6	Ostra białaczka / chłoniak limfoblastyczny B z t(5; 14) (q31; q32); IL3-IGH
2.7	Ostra białaczka / chłoniak limfoblastyczny B z t(1; 19) (q23; 13.2); E2A-PBX1 (TCF3-PBX1)
3.	Ostra białaczka / chłoniak limfoblastyczny z linii T

Tabela 2.
Klasyfikacja immunofenotypowa ALL [1]

Podtyp	Cechy immunofenotypowe	Względna częstość występowania
ALL z linii B		
Pro-B	CD19+ , CD79a+, CD10- , CD22+, HLA-Dr+, TdT+	11%
Common	CD10+ , CD19+ , CD79a+, CD22+, HLA-Dr+, TdT+	50%
Pre-B	CyIgM+ , CD10± , CD19+, CD79a+, CD22+, HLA-Dr+, TdT+	9%
Dojrzały B (Burkitta)	SIgM+ , CD3±, CD19+, CD79a+, CD22+, HLA-Dr+, TdT+	4%
ALL z linii T		
Pro-T	CD1a- , cyCD3+ , CD7+, CD2- , CD34± , CD4-, CD8-	6%
Pre-T	CD1a- , cyCD3+ , CD7+, CD2± , CD34± , CD4- , CD8-	–
Korowy T (tymocytowy)	CD1a+ , sCD3± , CD7+, CD2+, CD5+, cyCD3+ , CD34-, CD4+,CD8+	13%
Dojrzały T	CD1a- , sCD3+ , CD7+, CD2+, CD5+, cyCD3+ , CD34-, CD4+/CD8- lub CD4-/CD8+	7%

Pogrubioną czcionką przedstawiono fenotypy typowe; cy – ekspresja w cytoplazmie; s – ekspresja na powierzchni.

2.2. Etiologia i patogeneza

Etiologia ALL nie jest dokładnie poznana. Wśród czynników zwiększających możliwość pojawienia się choroby wymienia się przede wszystkim predyspozycje genetyczne. Przyczyną rozwoju ALL są mutacje powstające we wczesnych etapach różnicowania limfoblastów, co skutkuje zahamowaniem ich dojrzewania oraz nadmierną proliferacją komórek. Wraz z upływem czasu i nagromadzeniem nieprawidłowych limfoblastów prawidłowe komórki szpiku są wypierane, a limfoblasty uwalniane do krwi. W przypadku linii limfocytów B wędrują one do szpiku kostnego, który stanowi fizjologiczne miejsce ich dojrzewania. Z kolei w przypadku linii limfocytów T miejscem dojrzewania jest grasica. [2]

Do czynników, które mogą powodować mutacje prowadzące do ALL zalicza się:

- promieniowanie jonizujące,
- substancje chemiczne (np. benzen, pestycydy),
- zakażenie niektórymi wirusami (np. EBV). [4, 6]

2.3. Epidemiologia

ALL najczęściej występuje u dzieci w wieku <15 lat i stanowi u nich nawet 25–33% wszystkich nowotworów i ok. 75% wszystkich białaczek. [6] Zachorowalność u osób dorosłych szacowana jest na 0,5–1,5 /100 tys. i jest największa u osób w wieku >65 lat. [2] Postacie wywodzące się z komórek B występują z podobną częstością u obu płci, z kolei z linii T występują 2–4 razy częściej u mężczyzn. [1]

Dokładna liczba zachorowań w Polsce nie jest znana, jednak wg Krajowego Rejestru Nowotworów w Polsce w 2011 roku odnotowano 1555 nowych zachorowań i 1301 zgonów z powodu białaczek limfatycznych ogółem. Rejestr ten nie prezentuje jednak danych z podziałem na białaczki o przebiegu ostrym i przewlekłym. Zarówno zapadalność jak i umieralność dla białaczek limfatycznych jest znacznie wyższa wśród mężczyzn. Standaryzowane współczynniki zapadalności i zgonów w latach 2001–2011 dla kodu ICD-10: C91 (Białaczka limfatyczna) z podziałem na płeć przedstawiono poniżej (Tabela 3). [7]

Tabela 3.
Standaryzowane współczynniki zapadalności i zgonów dla kodu C91 (Białaczka limfatyczna) w latach 2001–2011 [7]

	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
Zapadalność											
Mężczyźni	3,2	3,1	3,5	4,0	3,9	3,8	3,5	4,1	4,3	4,1	4,0
Kobiety	1,9	2,0	2,1	2,0	2,4	2,5	2,6	2,6	2,5	2,4	2,2
Zgony											
Mężczyźni	2,5	2,6	2,5	2,5	2,6	2,7	2,6	2,6	2,5	2,5	2,6
Kobiety	1,4	1,3	1,3	1,3	1,3	1,4	1,4	1,2	1,2	1,2	1,2

Wg danych Rejestru Zachorowań na Ostre Białaczki u Osób Dorosłych, prowadzonego od 2003 r. przez Instytut Hematologii i Transfuzjologii, w latach 2004–2006 zgłoszono odpowiednio 690, 670 i 749 nowych zachorowań na ostre białaczki (Tabela 4). Standaryzowany dla wieku współczynnik zachorowalności na ostre białaczki w latach 2004–2006 wynosił 2,5/100 tys. ludności powyżej 18. roku życia. Najwyższy współczynnik zachorowalności na ostre białaczki odnotowano w województwie lubuskim (3,9/100 tys.), najniższy zaś w województwach podlaskim oraz pomorskim (1,2/100 tys.). Wśród zgłoszonych do rejestru nowych zachorowań ALL stanowiły 19%, 16% i 15% wszystkich ostrych białaczek odpowiednio w latach 2004, 2005 i 2006 (Tabela 4). Standaryzowany współczynnik zachorowalności wynosił 0,4/100 tys. ludności w wieku powyżej 18 lat. Wśród chorych na ALL

zdecydowaną większość stanowili pacjenci poniżej 60. r. ż. oraz pacjenci z podtypem ALL z komórek B. [8]

Tabela 4.
Liczba zgłoszonych zachorowań na ostre białaczki u dorosłych w latach 2004–2006 [8]

Parametr	2004 r.	2005 r.	2006 r.
Liczba chorych na ostre białaczki	690	670	749
Liczba chorych na ALL	130 (19%)	110 (16%)	112 (15%)
ALL <60. r.ż.	99 (76%)	80 (73%)	89 (79%)
ALL >60. r.ż.	31 (24%)	30 (27%)	23 (21%)
ALL z komórek B	89 (68%)	85 (77%)	87 (78%)
ALL z komórek T	41 (32%)	25 (23%)	25 (22%)

U ok. 20% dorosłych chorych na ALL stwierdza się obecność chromosomu Philadelphia. Częstość ta zwiększa się z wiekiem i po 60. r.ż. osiąga 35–54%. [5] Z kolei u dzieci chromosom Philadelphia występuje rzadko, w około 3% przypadków zachorowań na ALL. [9]

2.4. Objawy kliniczne

W przypadku ALL przebieg choroby jest bardzo agresywny, a objawy kliniczne, wynikające głównie z gromadzenia limfoblastów w szpiku oraz w innych tkankach i narządach, rozwijają się w ciągu kilku tygodni. W początkowej fazie mogą występować jedynie nieprawidłowości w badaniach krwi. [1, 2]

Do typowych objawów ALL zalicza się:

- objawy ogólne (ogólne pogorszenie samopoczucia):
 - gorączka – obserwowana u połowy pacjentów z ALL,
 - spadek masy ciała,
 - utrata apetytu,
 - bóle kostno-stawowe,
 - astenia,
- objawy wynikające z nadmiernego gromadzenia limfoblastów w szpiku:
 - krwawienia – wynikające z małopłytkowości; zazwyczaj nie są nasilone i często mają charakter wybroczyn,
 - zakażenia – wynikające z neutropenii; mogą dotyczyć narządu lub całego organizmu i zwykle objawiają się gorączką,
 - niedokrwistość – wynikająca z mniejszego wytwarzania erytrocytów,
- objawy wynikające z nadmiernego gromadzenia limfoblastów w innych narządach i tkankach pozaszpikowych:
 - powiększenie węzłów chłonnych, śledziona, wątroby,
 - zajęcie układu nerwowego (m. in. bóle głowy, nudności, wymioty, zaburzenia świadomości),

- o zajęcie innych tkanek (skóra, błony śluzowe, jądra, piersi). [2, 4]

W przypadku białaczek wywodzących się z komórek T częstym objawem jest zajęcie śródpiersia, czemu towarzyszy obecność płynu w jamie opłucnej. [2]

2.5. Rozpoznanie

Diagnostyka ALL opiera się na wynikach szeregu badań, do których zalicza się:

- morfologię krwi z rozmazem ocenianym mikroskopowo,
- biopsję aspiracyjną szpiku kostnego,
- badanie histopatologiczne zajętych narządów (w przypadku braku zajęcia szpiku).

U pacjentów z ALL w badaniu morfologii krwi stwierdza się leukocytozę lub leukopenię, neutropenię, małopłytkowość, jak również obecność komórek blastycznych w rozmazie. Podstawą wstępnego rozpoznania ALL jest wykazanie obecności $\geq 20\%$ limfoblastów białaczkowych w szpiku lub krwi. Ocena cytologiczna krwi i szpiku nie pozwala jednak na ustalenie postaci ALL, w związku z tym konieczne jest przeprowadzenie badań immunofenotypowych z zastosowaniem cytometrii przepływowej. Dodatkowo wykonuje się badania cytogenetyczne i molekularne, pozwalające na określenie podtypu cytogenetycznego, głównie identyfikacji ALL Ph(+), któremu towarzyszy obecność genu BCR-ABL. [1, 2] Klasyfikację typów ALL ze względu na cechy immunofenotypowe i cytogenetyczne przedstawiono w Rozdz. 2.1.1.

U części pacjentów wyniki badania cytogenetycznego nie wykazują istnienia aberracji chromosomowych typowych dla typu ALL Ph(+), dlatego też istotnym jest potwierdzenie wyniku za pomocą techniki FISH (*fluorescent in situ hybridization*) lub RT-PCR (*reverse-transcriptase polymerase chain reaction*), które wykrywają gen BCR-ABL. [10]

Ocena stopnia zaawansowania choroby umożliwia przeprowadzenie dodatkowych badań diagnostycznych, takich jak: RTG klatki piersiowej, badanie USG jamy brzusznej oraz badanie płynu mózgowo-rdzeniowego z oceną cytologiczną. [2]

W diagnostyce różnicowej najważniejsze jest rozróżnienie z ostrą białaczką szpikową oraz przewlekłą białaczką limfocytową. W tym celu wykonuje się badania cytologiczne oraz immunofenotypowe. Na etapie różnicowania należy również wykluczyć mononukleozę zakaźną i inne infekcje wirusowe, zwłaszcza takie, których przebieg związany jest z małopłytkowością i niedokrwistością hemolityczną. Dodatkowo rozpoznanie różnicowe obejmuje wykluczenie obecności chłoniaków nieziarniczych oraz innych możliwych przyczyn pancytopenii. [1, 2]

2.6. Rokowanie i czynniki prognostyczne

Do najważniejszych czynników prognostycznych zalicza się wiek pacjenta, typ białaczki, obecność aberracji chromosomowych. Na ich podstawie wyróżnia się trzy grupy ryzyka (Tabela 5). [1, 11]

Do najważniejszych czynników pogarszających rokowanie należy obecność chromosomu Ph(+) oraz status choroby resztkowej. Znaczenie poszczególnych kategorii ryzyka może jednak się zmieniać wraz z postępem leczenia. [1]

Tabela 5.
Grupy ryzyka w ALL [1]

Grupa ryzyka	Czynniki prognostyczne
Standardowe ryzyko	<ul style="list-style-type: none"> • Wiek < 35 lat, • WBC < 30 000/μl w ALL z linii B i <100 000/μl w ALL z linii T, • immunofenotyp: <i>common</i> / pre-B lub postać korowa w ALL z linii T, • uzyskanie CR w ciągu <4 tyg.
Pośrednie ryzyko	<ul style="list-style-type: none"> • Pozostałe typy poza wymienionymi w grupie standardowego i wysokiego ryzyka.
Wysokie ryzyko	<ul style="list-style-type: none"> • Karyotyp t(9; 22) (Ph+, BCR-ABL(+)).

CR – odpowiedź całkowita.

U dorosłych pacjentów z ALL remisje uzyskuje się w ponad 70% przypadków, a przy zastosowaniu intensywnego leczenia odsetek ten wzrasta do ponad 90%. Wykazano, że odsetek całkowitych 5-letnich przeżyć zależy od wieku i wynosi od 54% dla chorych w wieku <30 lat do 13% u pacjentów powyżej 60. r.ż. [1]

Rokowanie zależy również od podtypu ALL. W przypadku postaci wywodzących się z linii T remisja jest stosunkowo częsta, jednakże równocześnie obserwuje się wczesne nawroty. Podtypy pre-T oraz z dojrzałych komórek T są zaliczane do źle rokujących. W postaciach ALL wywodzących się z komórek B częstość odpowiedzi całkowitej (CR) jest duża, jednak możliwe jest wystąpienie późnych nawrotów choroby, nawet po ponad 2 latach. Podtyp pro-B wiąże się ze złym rokowaniem przy standardowym leczeniu. [1] Złe rokowanie w przypadku obecności chromosomu Ph(+) dotyczy czasu trwania CR oraz czasu przeżycia, jednakże wprowadzenie imatynibu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią pozwoliło na zwiększenie odsetka całkowitych remisji do ponad 90% i odsetka 5-letnich przeżyć do ok. 50%. [5]

Istotnym czynnikiem warunkującym rokowanie chorych na ALL jest status MRD (*minimal residual disease*) na różnych etapach leczenia. Obecnie uważany jest on za najistotniejszy czynnik rokowniczy, wypierający znaczenie pozostałych czynników prognostycznych. W aktualnie obowiązującym programie leczenia PALG ALL6, opracowanym przez Polską Grupę ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG, ang. *Polish Adult Leukemia Group*), status MRD decyduje o przydziale pacjentów do grupy standardowego i wysokiego ryzyka, co warunkuje dalsze postępowanie. Stwierdzenie MRD > 0,1%, pomimo uzyskania odpowiedzi po leczeniu indukcyjnym, jest czynnikiem istotnie obciążającym rokowanie, podobnie jak wykazanie takiej zmiany po konsolidacji. [1, 5] Jak

wykazano w badaniu PALG 4-2002 u pacjentów z pośrednim ryzykiem cytogenetycznym bez chromosomu Ph z poziomem MRD < 0,1% 5-letnie ryzyko nawrotu wyniosło 21% w porównaniu z 76% ryzykiem u chorych z MRD ≥0,1%. [11] Znaczenie prognostyczne monitorowania MRD u pacjentów z ALL Ph(+) nie jest dokładnie poznane i wymaga przeprowadzenia dalszych badań, aczkolwiek monitorowanie MRD może być pomocne przy szacowaniu ryzyka nawrotu i modyfikacji postępowania. [5]

2.7. Leczenie

Leczenie ALL polega przede wszystkim na stosowaniu chemioterapii wielolekowej połączonej opcjonalnie z radioterapią oraz transplantacją komórek krwiotwórczych. Ze względu na szybki postęp choroby decyzja o rozpoczęciu terapii powinna być podejmowana natychmiast po rozpoznaniu. Wybór schematu leczenia uzależniony jest od tzw. czynników prognostycznych, do których zalicza się: typ białaczki, wiek pacjenta, jego stan ogólny, płeć oraz obecność innych chorób. [1, 2] Z reguły granicą wyznaczającą różne protokoły leczenia jest 55 lub 60 lat, co jest związane z możliwością przeprowadzenia allogenicznego przeszczepienia komórek macierzystych. Standardowe programy leczenia przewidują też różne zasady postępowania dla ALL Ph(+) i ALL Ph(-).

W przypadku leczenia ALL w poszczególnych krajach istnieją protokoły dostosowane do potrzeb i uwarunkowań danego kraju, aczkolwiek zasadnicze etapy leczenia są podobne:

1. Faza wstępna (przedleczenie) – celem jest wstępna redukcja masy nowotworu; pacjentom podaje się glikokortykosteroidy (prednizon);
2. Faza indukcji – celem jest uzyskanie całkowitej remisji; pacjentom podaje się polichemioterapię, lub u pacjentów Ph(+) imatynib w monoterapii lub skojarzeniu z chemioterapią;
3. Faza konsolidacji – celem jest usunięcie choroby resztkowej. U pacjentów z CR dąży się do maksymalnego zredukowania MRD poprzez sekwencyjne podawanie wysokich lub pośrednich dawek cytostatyków, a u chorych z ALL Ph+ konieczne jest dalsze stosowanie inhibitorów kinazy tyrozynowej (TKI). Istotnym elementem terapii jest monitorowanie MRD w celu kontroli skuteczności oraz wprowadzenia ewentualnych modyfikacji;
4. Leczenie podtrzymujące – dotyczy głównie pacjentów z grupy standardowego ryzyka, u których uzyskano odpowiedź na leczenie potwierdzoną badaniem MRD. Leczenie podtrzymujące obejmuje również pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (*Hematopoietic Stem Cell Transplant*, HSCT) ze względu na wiek (w zależności od wytycznych >55 lub >60 lat), stan biologiczny chorego, obecność chorób współistniejących lub brak dawcy (rodzinnego lub niespokrewnionego). Leczenie podtrzymujące zwykle trwa 2 lata i polega na podawaniu 6-merkaptopuryny i metotreksatu oraz cykli reindukujących;
5. Autologiczne lub allogeniczne HSCT – leczenie docelowe, które zalecane jest przede wszystkim w grupie pacjentów wysokiego ryzyka. Przeszczepienie allogeniczne (od dawcy) skuteczniej zapobiega nawrotowi choroby, gdyż resztkowe komórki białaczkowe są niszczone przez limfocyty dawcy. W przypadku braku dawcy rodzinnego lub niespokrewnionego przeprowadza się

przeszczep autologiczny, czyli podaje się własne komórki macierzyste pacjenta pobrane w okresie całkowitej remisji. W obu przypadkach przed przeszczepieniem stosuje się leczenie mieloablacyjne (duże dawki chemioterapii często w połączeniu z radioterapią), w celu całkowitego zniszczenia resztkowych komórek białaczkowych. [1, 2, 10]

Istotnym elementem leczenia ALL jest profilaktyka oraz leczenie zmian w obrębie ośrodkowego układu nerwowego. Leczenie to jest realizowane poprzez dokanałowe podawanie cytostatyków, dożylnie podawanie dużych dawek leków przenikających do płynu mózgowo-rdzeniowego, jak również radioterapię. [1, 10]

Podczas stosowania chemioterapii należy również wdrożyć postępowanie osłonowe ukierunkowane na profilaktykę oraz leczenia działań niepożądanych i powikłań, które obejmuje:

- leczenie niedokrwistości (przetaczanie koncentratu czerwonych krwinek),
- leczenie małopłytkowości (przetaczanie koncentratu płytek krwi),
- zwalczanie zakażeń (podawanie antybiotyków, leków przeciwgrzybiczych i przeciwwirusowych),
- stosowanie czynników wzrostu (G-CSF) pobudzających odnowę granulocytów,
- nawadnianie,
- płukanie jamy ustnej i gardła środkami dezynfekującymi,
- właściwe odżywianie, w razie potrzeby dojelitowe i pozajelitowe,
- profilaktykę i leczenie nudności i wymiotów,
- pomoc psychologiczną. [1, 4, 10]

Postępowanie w przypadku nawrotów choroby obejmuje zastosowanie chemioterapii reindukcyjnej i allogenicznego HSCT, radioterapię paliatywną oraz w przypadku pacjentów z ALL Ph(+) podanie TKI innego niż stosowanego uprzednio w fazie indukcji i konsolidacji (np. dazatynib). [10]

W Polsce obecnie obowiązuje program opracowany przez Polską Grupę ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG ALL6). Zgodnie z tym programem przed rozpoczęciem leczenia właściwego (indukcji) pacjentom podaje się prednizon, co pozwala na uniknięcie powikłań związanych z rozpadem nowotworu. Indukcja remisji polega na stosowaniu chemioterapii w czterotygodniowym cyklu z użyciem winkrystyny, antracykliny, L-asparaginazy, a w przypadku podtypu ALL Ph(+) obowiązkowo stosuje się TKI (imatynib, dazatynib), w pierwszej kolejności IMT + CHT. W przypadku konieczności zmniejszenia intensywności leczenia, np. ze względu na wiek czy stan kliniczny pacjenta, redukcja dawek powinna dotyczyć chemioterapii, przy utrzymaniu dawki imatynibu. W leczeniu konsolidującym standardowo stosuje się cytarabinę i metotreksat, u pacjentów z ALL Ph(+) dodatkowo imatynib. Celem konsolidacji jest utrwalenie odpowiedzi całkowitej oraz redukcja choroby resztkowej (*minimal residual disease*, MRD). W fazie pokonsolidacyjnej dalsze postępowanie powinno uwzględniać zastosowanie terapii podtrzymującej lub wykonanie HSCT. U chorych na ALL Ph(+) należy dążyć do wykonania allogenicznego HSCT. [2] Leczenie chorych na ALL Ph(+) zgodnie z aktualnym protokołem PALG ALL6 przedstawiono poniżej.

Tabela 6.
Schemat leczenia chorych na ALL Ph(+) wg protokołu PALG ALL6 [2, 12]

Faza terapii	< 55. r.ż.	> 55. r.ż.
Przedleczenie	Prednizon p.o. 60 mg/m ² a w -7. do -1. dniu cyklu	Deksametazon p.o. 10 mg/m ² w dniach -5. do -1.
Indukcja	Prednizon p.o. 60 mg/m ² a w dniach 1.–28. Winkrystyna i.v. 2 mg w dniach 1., 8., 15., 22. Daunorubicyna i.v. 40 mg/m ² w dniach 1., 8., 15. Imatynib p.o. 600 mg dziennie od dnia 1.	Deksametazon p.o. 10 mg/m ² w dniach 1., 2., 8.–11., 15.–18., 22.–25. Winkrystyna i.v. 1 mg w dniach 1., 8., 15., 22. Imatyn b p.o. 600 mg dziennie od dnia 1.
Konsolidacja I / Konsolidacja I, III, V^b	Metotreksat i.v. 500 mg/m ² w dniach 1., 8., Deksametazon i.v. 10 mg/m ² w dniach 1.–5., 8.–12. Etopozyd i.v. 100 mg/m ² w dniach 1., 8. Imatynib p.o. 600 mg dziennie od dnia 1.	Metotreksat i.v. 1000 mg/m ² c w dniu 1. Asparaginaza i.v. 10000 j.m./m ² w dniu 2. Imatyn b p.o. 600 mg dziennie od dnia 1.
Konsolidacja II / II, IV, VI^b	Cyklofosfamid i.v. 1000 mg/m ² w dniach 1, 18, Cytarabina i.v. 2x2 g/m ² w dniach 2, 3, 19, 20 Imatynib p.o. 600 mg dziennie od dnia 1.	Cytarabina i.v. 1000 mg/m ² c w dniach 1., 3., 5. Imatyn b p.o. 600 mg dziennie od dnia 1.
Podtrzymywanie po auto-HSCT	Imatynib p.o. 600 mg dziennie lub dazatynib p.o. 100–140 mg dziennie	Imatynib p.o. 600 mg dziennie

Na każdym etapie obowiązuje dokanałowe stosowanie cytostatyków w ramach profilaktyki nawrotu w ośrodkowym układzie nerwowym. Podczas cykli leczenia indukującego i konsolidującego należy stosować czynniki wzrostu kolonii granulocytowych.

a) ≥40. r.ż. 40 mg/m²;
 b) <55. r.ż. / >55 r.ż.;
 c) >70. r.ż. 500 mg/m².

2.7.1. Kryteria odpowiedzi na leczenie

Ocena odpowiedzi na leczenie jest kluczowym elementem terapii ALL, gdyż pozwala ustalić dalsze postępowanie w oparciu o indywidualną odpowiedź pacjenta. Zgodnie z programem PALG ALL6 o całkowitej remisji mówimy w przypadku, gdy spełnione są następujące warunki:

- <5% komórek blastycznych w cytologicznej ocenie szpiku,
- brak komórek blastycznych we krwi obwodowej,
- brak nacieków narządowych,
- cechy regeneracji hematopoezy w morfologii krwi (neutrofile $> 1 \times 10^9/l$, płytki krwi $> 100 \times 10^9/l$). [2]

Remisja molekularna jest to stan, w którym w szpiku nie wykrywa się charakterystycznych dla nowotworu fuzji genowych lub klonalnych rearanżacji genów łańcuchów immunoglobulin lub TCR. [2]

Ocena odpowiedzi powinna obejmować badanie MRD za pomocą cystometrii przepływowej lub optymalnie PCR. [2]

2.7.2. Wytyczne praktyki klinicznej

W drodze niesystematycznego przeszukania literatury zidentyfikowano i uznano za aktualne 4 opracowania zawierające zalecenia dotyczące leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej. Zestawienie odnalezionych dokumentów wraz z datą ich publikacji oraz wskazaniem analizowanych obszarów tematycznych przedstawiono poniżej (Tabela 7).

Tabela 7.
Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających zalecenia dotyczące leczenia ALL

Nazwa towarzystwa/organizacji	Analizowany obszar	Rok publikacji (aktualizacji)	Ref.
Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK)	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – ostre białaczki limfoblastyczne i chłoniaki limfoblastyczne w oparciu o protokół PALG ALL6	2013	[2, 12]
National Comprehensive Cancer Network (NCCN)	Diagnostyka i leczenie ALL	2013	[9]
National Cancer Institute (NCI)	Diagnostyka i leczenie ALL u dorosłych	2013	[10]
Pan Birmingham Cancer Network NHS	Diagnostyka i leczenie ALL u dorosłych	2011	[13]

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyłącznie schemat postępowania w przypadku chorych z ALL, u których występuje chromosom Philadelphia (ALL Ph(+)).

2.7.2.1. Zalecenia PTOK [2, 12]

Najnowsze zalecenia PTOK dotyczące postępowania terapeutycznego w ALL opierają się na aktualnych protokołach leczenia opracowywanych przez PALG.

Zgodnie z wytycznymi leczenie ALL opiera się w dużej mierze na intensywnej polichemioterapii i obejmuje 4 etapy: przedleczenie, indukcję, konsolidację i podtrzymanie. Pierwsza faza leczenia ma na celu zmniejszenie masy nowotworu i zapobiegnięcie wystąpieniu zespołu lizy guza. U chorych z ALL Ph(+) < 55. r.ż. rekomendowane jest stosowanie prednizonu, z kolei u starszych pacjentów > 55. r.ż. deksametazonu.

U wszystkich chorych z ALL Ph(+) wytyczne rekomendują stosowanie TKI w połączeniu z chemioterapią, spośród których imatynib wskazany został jako lek pierwszego rzutu. Ponadto, w każdym przypadku należy dążyć do przeprowadzenia HSCT.

Intencją fazy indukcji jest uzyskanie CR z poziomem MRD < 10⁻³. Rekomendowanym schematem leczenia u chorych z ALL Ph(+) jest IMT + CHT. Zalecany schemat chemioterapii jest nieco inny u osób młodszych < 55. r.ż., u których zgodnie z algorytmem powinno się stosować prednizon, winkrystynę i daunorubicynę, z kolei u pacjentów > 55. r.ż. deksametazon oraz winkrystynę. U chorych, u których nie uzyskano remisji należy rozważyć zastosowanie TKI drugiej generacji (dazatynib).

W przypadku wystąpienia remisji, kolejny etap leczenia (konsolidacja) polega na podtrzymaniu CR oraz dalszym zmniejszeniu MRD. Leczenie konsolidacyjne może być podzielone na kilka etapów, w których stosuje się różne schematy chemioterapii, w każdym przypadku w połączeniu z imatynibem.

U pacjentów, u których nie zidentyfikowano zgodnego w zakresie HLA dawcy, w sytuacji uzyskania molekularnej CR, wytyczne zalecają rozważenie autologicznego przeszczepu z leczeniem podtrzymującym za pomocą TKI.

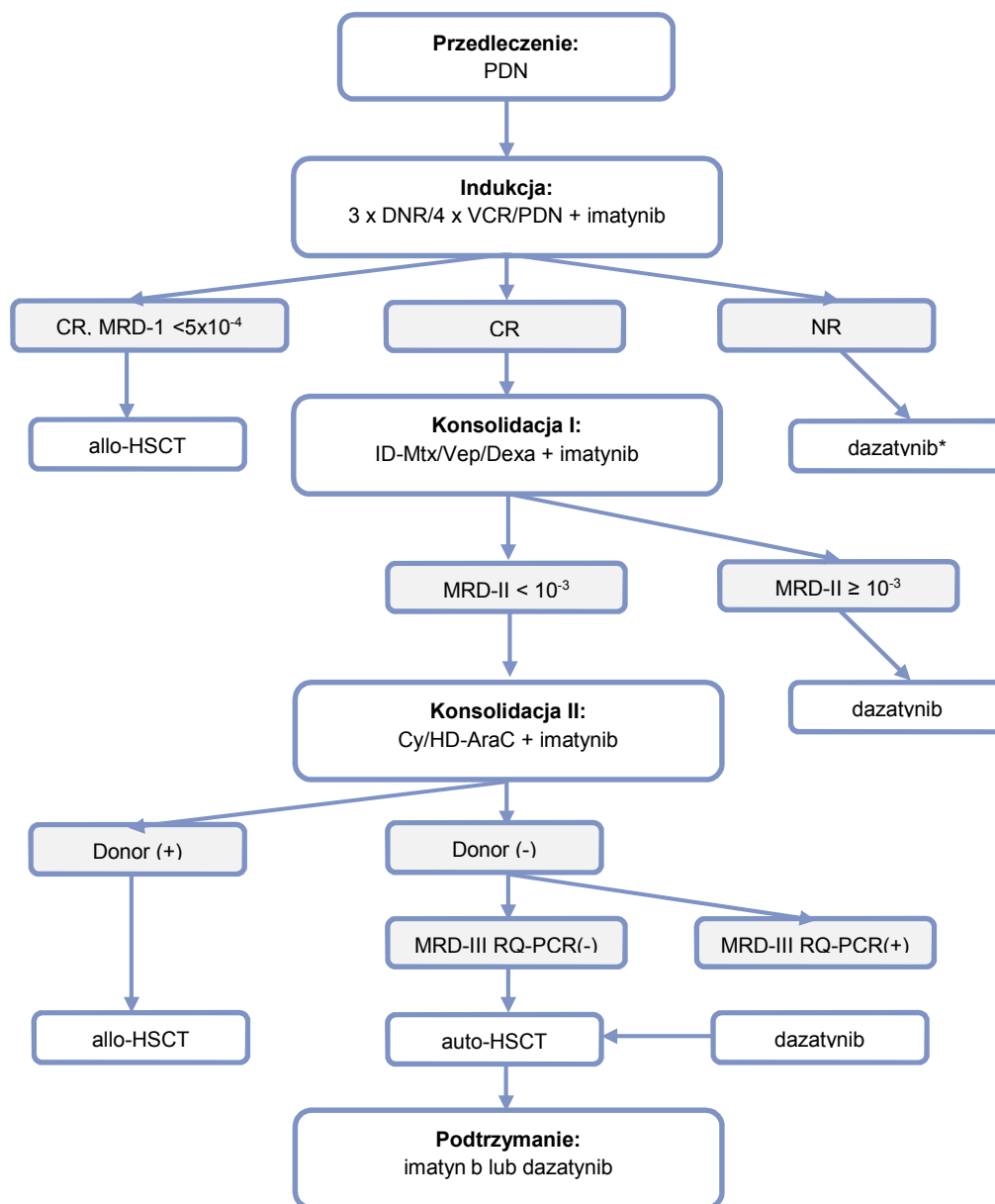
W sytuacji wystąpienia toksyczności, a co za tym idzie konieczności zmniejszenia dawek, priorytetowe jest utrzymanie dawkowania TKI.

Szczegółowe algorytmy postępowania oparte na protokole PALG ALL6 przedstawiono poniżej (Rysunek 1, Rysunek 2).

Ponadto, wszyscy chorzy z ALL powinni być poddani leczeniu profilaktycznemu lub leczeniu zmian w obrębie OUN, polegającemu na dokanałowym podaniu cytostatyków oraz leków penetrujących do płynu mózgowo-rdzeniowego (metotreksat, cytarabina), a w ramach przygotowań do przeszczepu również napromieniowaniu.

W przypadku wystąpienia pierwotnej oporności na leczenie lub nawrotu choroby rekomendowane jest zastosowanie terapii ratunkowej, która powinna być traktowana jako leczenie pomostowe do allogenicznego HSCT. W dokumencie nie przedstawiono szczegółowych zaleceń dotyczących konkretnych terapii, a o wyborze schematu terapeutycznego powinno się decydować na podstawie czasu trwania pierwszej CR, rodzaju wcześniej stosowanego leczenia, wieku chorego i podtypu choroby.

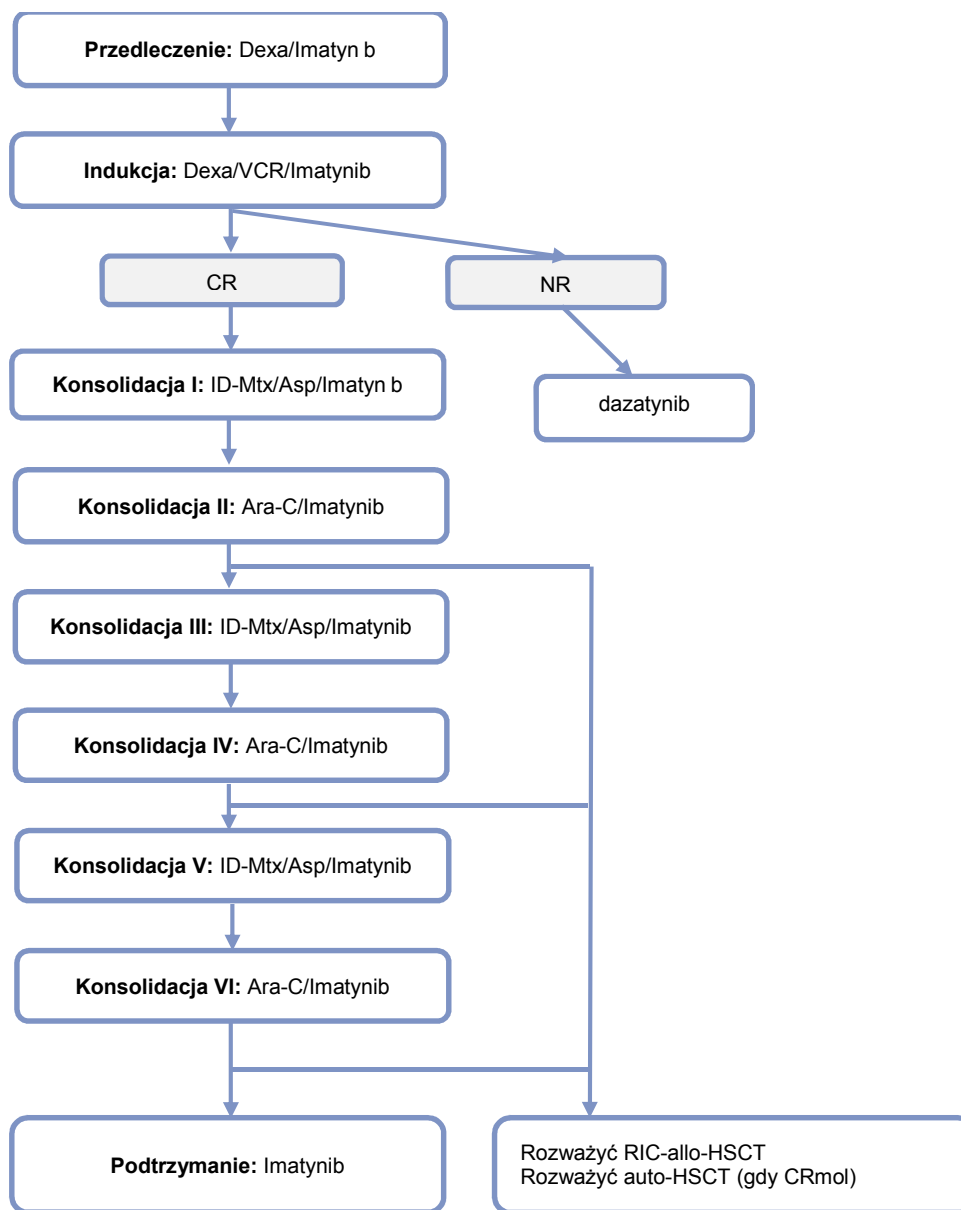
Rysunek 1.
Schemat leczenia chorych z ALL Ph(+) w wieku < 55 lat według protokołu PALG ALL6 [2, 10]



* – w przypadku CR i obecności dawcy należy przeprowadzić allo-HSCT

Allo-HSCT – allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych; **auto HSCT** – autogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych; **CR** – całkowita remisja; **Cy/HD-Ara-C** – cyklofosfamid / wysokie dawki cytarabiny; **Dexa** – deksametazon; **DNR** – daunorubicyna; **ID-Mtx** – pośrednie dawki metotreksatu; **MRD** – minimalna choroba resztkowa; **NR** – brak remisji; **PDN** – prednizon; **RQ-PCR** – ilościowe badanie PCR w czasie rzeczywistym; **VCR** – winkrystyna; **VEP** – wepezid.

Rysunek 2.
Schemat leczenia chorych z ALL Ph(+) w wieku > 55 lat według protokołu PALG ALL6 [2, 10]



Allo-HSCT – allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych; **auto HSCT** – autogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych; **CR** – całkowita remisja; **Cy/HD-Ara-C** – cyklofosfamid / wysokie dawki cytarabiny; **Dexa** – deksametazon; **DNR** – daunorubicyna; **ID-Mtx** – pośrednie dawki metotreksatu; **MRD** – minimalna choroba resztkowa; **NR** – brak remisji; **PdN** – prednizon; **RQ-PCR** – ilościowe badanie PCR w czasie rzeczywistym; **VCR** – winkrystyna; **VEP** – wepezid.

2.7.2.2. Zalecenia NCCN [9]

W dokumencie NCCN schematy leczenia ALL Ph(+) zostały podzielone na dwie grupy wiekowe, młodszych dorosłych 15–39 lat oraz ≥ 40 lat. W obu przypadkach wytyczne NCCN zalecają stosowanie leczenia w ramach prowadzonych badań klinicznych, a w sytuacji ich braku zalecane jest postępowanie opisane poniżej.

W przypadku osób w wieku 15–39 lat terapię rozpoczyna się od wielolekowej chemioterapii w połączeniu z TKI. Leczenie powinno również obejmować profilaktykę zmian w obrębie OUN. W przypadku wystąpienia CR po terapii indukcyjnej, rekomendowane jest przeprowadzenie allogenicznego HSCT u pacjentów ze zidentyfikowanym dawcą. W przypadku młodych osób w wieku do 21 lat, najnowsze dane sugerują, że przeprowadzenie przeszczepu może nie przynosić dodatkowych efektów terapeutycznych w porównaniu z leczeniem konsolidacyjnym polegającym na zastosowaniu chemioterapii w połączeniu z TKI. U chorych, u których przeprowadzono transplantację dalsze leczenie polega na terapii podtrzymującej trwającej 2–3 lata z zastosowaniem TKI w monoterapii lub w połączeniu z miesięcznymi pulsami winkrystyny i prednizonu. W niektórych przypadkach rekomendowane jest również podawanie metotreksatu raz na tydzień i 6-merkaptopuryny raz na dobę, jeśli takie leczenie jest tolerowane. W przypadku pacjentów z CR, dla których nie udało się zidentyfikować odpowiedniego dawcy, wytyczne zalecają kontynuowanie terapii z zastosowaniem wielolekowej chemioterapii w połączeniu z TKI.

Leczenie pacjentów ≥ 40 . r.ż. powinno być dostosowane indywidualnie, z uwzględnieniem wieku oraz współwystępowania innych schorzeń. W przypadku chorych <65 . r.ż. bez istotnych chorób towarzyszących rekomendowany algorytm postępowania jest taki sam, jak u chorych w wieku 15–39 lat. U pacjentów ≥ 65 . r.ż., lub u których występują istotne dodatkowe choroby, zalecaną terapią indukcyjną jest TKI w połączeniu z kortykosteroidami lub chemioterapią. Leczenie w kolejnej fazie (w przypadku CR) stanowi kontynuację schematu podawanego na etapie indukcji, a więc TKI w połączeniu z kortykosteroidami lub TKI w połączeniu z chemioterapią. Faza podtrzymująca (trwająca 2–3 lat) – zgodnie z zaleceniami – powinna uwzględniać TKI w monoterapii lub w połączeniu z miesięcznymi pulsami winkrystyny i prednizonu, oraz z metotreksatem i 6-merkaptopuryną, jeśli są tolerowane.

Leczenie pacjentów, u których nie udało się uzyskać CR po terapii indukcyjnej jest takie samo, jak w przypadku chorych z nawrotem choroby. Jeżeli wcześniejsza terapia uwzględniała TKI, w pierwszej kolejności zalecane jest przeprowadzenie badania genetycznego w celu identyfikacji mutacji w obrębie genu ABL. W przypadku pacjentów, którzy nie uzyskali CR po terapii indukcyjnej rekomenduje się udział w badaniu klinicznym dla nowych leków lub schematów terapeutycznych. W sytuacji braku odpowiednich badań zalecany algorytm postępowania zakłada zastosowanie wielolekowej chemioterapii w połączeniu z TKI innym niż stosowany na wcześniejszych etapach leczenia. Dobór odpowiedniego TKI powinien być oparty na wyniku badania genetycznego:

- mutacja Y253H, E255K/V, F359V/C/I – dazatynib,

- mutacja V299L, T315A, F317L/V/I/C – nilotynib,
- T315I – allo-HSCT,
- inne – wysokie dawki imatynibu, dazatynibu lub nilotynibu.

W przypadku chorych z nawrotem choroby rekomendowany algorytm postępowania zakłada zastosowanie TKI (innego niż stosowany na wcześniejszych etapach leczenia) w monoterapii, w połączeniu z wielolekową chemioterapią lub w połączeniu z kortykosteroidami (w szczególności u starszych pacjentów). Jeśli zidentyfikowano dawcę, rekomendowane jest przeprowadzenie allo-HSCT, jeśli przeszczep był wcześniej przeprowadzany, zaleca się drugi HSCT i/lub dożylny wlew limfocytów od dawcy.

2.7.2.3. Zalecenia NCI [10]

Wytyczne NCI u chorych z ALL Ph(+) w celu uzyskania remisji choroby w fazie indukcji zalecają stosowanie imatynibu w monoterapii, a u młodszych pacjentów (< 55. r.ż.) w połączeniu z wielolekową chemioterapią. Wielolekowa chemioterapia najczęściej składa się z: prednizonu, winkrystyny i antracykliny. Ponadto, w dokumencie wymieniane są inne leki jak asparaginaza lub cyklofosfamid, które znajdują się w niektórych protokołach leczenia. W przypadku dostępności zgodnego dawcy rekomendowane jest jak najszybsze przeprowadzenie allogenicznego HSCT.

Leczenie w fazie remisji choroby obejmuje:

- chemioterapię,
- kontynuację leczenia TKI: imatynibem, nilotynibem lub dazatynibem,
- auto- lub allogeniczny HSCT,
- profilaktykę OUN.

Terapia w trakcie CR obejmuje krótkoterminową, intensywną chemioterapię, po której następuje długoterminowa chemioterapia w niższych dawkach (terapia podtrzymująca) lub allo-HSCT. W przypadku pacjentów z chromosomem Philadelphia zaleca się włączenie imatynibu do schematu leczenia.

W przypadku chorych z ALL Ph(+), u których nastąpił nawrót choroby wytyczne zalecają stosowanie dazatynibu. Dazatynib, jako TKI drugiej generacji, powinien być przyjmowany przez pacjentów, u których nastąpił nawrót choroby pomimo wcześniejszego leczenia z zastosowaniem imatynibu, co wskazuje na wystąpienie oporności na imatynib.

2.7.2.4. Zalecenia Pan Birmingham Cancer Network NHS [13]

Zgodnie z zaleceniami Pan Birmingham Cancer Network rekomendowaną terapią w celu indukcji remisji u pacjentów z ALL Ph(+), powinna być chemioterapia w połączeniu z imatynibem w dawce 600 mg na dobę. Terapię z zastosowaniem imatynibu powinno się kontynuować do czasu przeszczepu lub progresji choroby. TKI drugiej generacji (dazatynib i nilotynib) zostały wymienione

jako terapia ratunkowa u chorych z oporną lub nawracającą ALL, ale ze względu na małą ilość dowodów naukowych nie są rekomendowane do stosowania poza warunkami badań klinicznych. W przypadku pacjentów z odpowiednim dawcą allogenicznym, i kondycji umożliwiającej przeprowadzenie HSCT, rekomenduje się przeprowadzenie przeszczepu już na wczesnym etapie leczenia (CR1).

2.8. Aktualny status refundacyjny

2.8.1. Finansowanie TKI w Polsce

Leczenie pacjentów z ALL Ph(+), za pomocą TKI, finansowane jest aktualnie w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego (TPZ) dotyczącego procedury chemioterapii niestandardowej. Program ten zapewnia pacjentom onkologicznym dostęp do leczenia preparatami niewpisanymi do wykazu leków refundowanych, a także lekami, które nie są refundowane w danym wskazaniu. Świadczenie do tej pory gwarantował zapis ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Art.70), który miał obowiązywać do 31.12.2013, jednak w ramach poprawki z 11.10 2013r. (Dz. U. poz. 1290) został przedłużony na dotychczasowych zasadach do dnia 31 grudnia 2014 r. [14, 15]

AOTM wydał pozytywną rekomendację w sprawie finansowania leczenia pacjentów z ALL Ph(+) imatynibem, jako technologię medyczną uznawaną przez ekspertów za ratującą życie, i mogącą poprawić rokowanie, czy też zwiększyć szanse pacjenta na wyzdrowienie. Dazatynib rekomendowany jest przez AOTM w leczeniu ALL Ph (+) w przypadku oporności lub wystąpienia nietolerancji na wcześniejszą terapię. AOTM zaznacza, iż finansowanie obu preparatów w ocenianym wskazaniu powinno być realizowane w ramach TPZ chemioterapii niestandardowej. [16, 17] Pozytywna rekomendacja AOTM stanowi podstawę do finansowania danego leku w ramach TPZ chemioterapii niestandardowej. [14, 15]

Dostęp do terapii niestandardowej jest warunkowany opinią NFZ wydającego decyzję o dopuszczeniu pacjenta do leczenia. Sam pacjent nie może składać wniosku o kwalifikację do leczenia w ramach TPZ, w jego imieniu występuje lekarz, który za pośrednictwem szpitala składa do właściwego oddziału NFZ wniosek dotyczący rozpoczęcia realizacji świadczenia chemioterapii. Każdy wniosek powinien zawierać:

- pozytywną opinię zespołu kwalifikującego,
- w przypadku wniosku o kontynuację leczenia w ramach chemioterapii niestandardowej – potwierdzenie pozytywnej odpowiedzi pacjenta na wnioskowaną terapię,
- proponowany schemat leczenia z uwzględnieniem kosztów,
- jeżeli lek ma być stosowany niezgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, ale w oparciu o aktualną wiedzę medyczną wskazane jest udokumentowanie efektywności klinicznej. [18]

Zgoda na finansowanie leczenia przyznawana jest każdorazowo maksymalnie na 3 miesiące lub na 3 cykle leczenia. [18]

Finansowanie imatynibu i dazatynibu w ramach Programów Lekowych

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z 23 grudnia 2013 r. imatynib (produkt leczniczy Glivec) jest aktualnie finansowany w Polsce w ramach trzech programów lekowych dotyczących następujących wskazań:

- leczenie przewlekłej białaczki szpikowej w przypadku udokumentowanej obecności genu BCR-ABL lub chromosomu Philadelphia Ph(+),
- leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego,
- leczenie zaawansowanego włókniakomięsa guzowego skóry (DFSP) z udokumentowaną obecnością rearanżacji chromosomów 17 i 22 w zakresie genów COL1A1/PDGFβ. [19]

Dodatkowo, preparaty Imakrebin, Imatenil, Imatinib Polfa, Imatinib Teva, Nibix oraz Telux finansowane są w ramach wykazu leków stosowanych w ramach chemioterapii w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej z udokumentowaną obecnością genu BCR-ABL lub chromosomu Philadelphia oraz w leczeniu zaawansowanego włókniakomięsa guzowego skóry w przypadku udokumentowanej obecności rearanżacji chromosomów 17 i 22 w zakresie genów COL1A1/PDGFβ. [19]

Dazatynib z kolei jest refundowany w ramach programu lekowego leczenia przewlekłej białaczki szpikowej, u dorosłych pacjentów z udokumentowaną obecnością genu BCR-ABL lub chromosomu Philadelphia Ph(+), którzy byli uprzednio leczeni imatynibem, i u których występuje nietolerancja imatynibu, oporność na imatynib lub brak odpowiedzi na leczenie imatynibem. [19]

2.8.2. Rekomendacje finansowe agencji HTA

W niniejszym rozdziale przedstawiono rekomendacje instytucji zajmujących się oceną technologii medycznych w sprawie finansowania ze środków publicznych TKI w leczeniu ALL. W tym celu przeszukano strony AOTM oraz wybranych zagranicznych agencji HTA działających w Wielkiej Brytanii (NICE, NHS Scotland), Francji (HAS), Australii (PBAC) i Kanadzie (CADTH).

W Polsce Prezes AOTM w swoim stanowisku 6/2011 w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Philadelphia (ALL Ph(+)) przy wykorzystaniu produktu leczniczego Glivec (imatynib)”, rozumianego jako świadczenia wchodzącego w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej, rekomenduje pozostawienie dotychczasowego sposobu finansowania. W swoim stanowisku Prezes AOTM uzasadnia, iż imatynib stosowany w leczeniu ALL Ph(+) jest technologią ratującą życie oraz poprawiającą rokowanie i zwiększającą szanse pacjenta na przeżycie. [16]

Agencje PBAC oraz HAS wydały pozytywne rekomendacje w sprawie finansowania imatynibu w leczeniu ALL Ph(+). HAS rekomenduje finansowanie ze środków publicznych imatynibu u dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ALL Ph+ w skojarzeniu z chemioterapią lub u dorosłych pacjentów z nawracającą lub oporną na leczenie ALL Ph(+) w monoterapii. [20] PBAC pozytywnie ocenił finansowanie ze środków publicznych imatynibu u nowo zdiagnozowanych pacjentów z ALL Ph(+) lub ekspresją genu BCR-ABL. Jednocześnie agencja wydała negatywną rekomendację w odniesieniu do finansowania imatynibu stosowanego w monoterapii u pacjentów z nawracającą lub oporną na leczenie ALL Ph(+) ze względu na zbyt wysoki współczynnik kosztów do efektywności. [21, 22]

Szkocka agencja wydała negatywną rekomendację w sprawie finansowania imatynibu (Glivec) w leczeniu zarówno nowo rozpoznanych dorosłych pacjentów i dzieci z ALL Ph(+) w skojarzeniu z chemioterapią, jak i w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającą lub oporną na leczenie ALL Ph(+) w monoterapii. [23–25]

W 2011 roku Prezes AOTM wydał pozytywną opinię w sprawie dalszego finansowania dazatynibu w „leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Philadelphia (ALL Ph(+)) w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii”, jako świadczenia wchodzącego w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej. W dokumencie, jako standardowe leczenie ALL Ph(+) pierwszej linii, wymieniane jest zastosowanie intensywnej chemioterapii w skojarzeniu z imatynibem u pacjentów młodszych oraz schemat: imatynib + chemioterapia o mniejszej intensywności u pacjentów starszych. Można zatem przyjąć, iż dazatynib w praktyce otrzymał pozytywną rekomendację po niepowodzeniu lub nietolerancji terapii z zastosowaniem imatynibu. [17]

Zasadność finansowania ze środków publicznych dazatynibu była oceniana również przez agencje zagraniczne (NHS Scotland oraz HAS). Francuska agencja HAS wydała pozytywną opinię w odniesieniu do finansowania dazatynibu w leczeniu dorosłych pacjentów z ALL Ph(+) oraz z CML w fazie przełomu blastycznego, w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii. Rekomendację wydano na podstawie badań, w których populację stanowili pacjenci z ALL Ph(+) po niepowodzeniu wcześniejszej terapii imatynibem, bądź z nietolerancją imatynibu. [26] Z kolei szkocka agencja negatywnie oceniła możliwość finansowania dazatynibu u pacjentów z ALL Ph(+) w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii, ze względu na zbyt wysokie koszty terapii. W analizowanych przez agencję badaniach populację stanowili pacjenci z ALL Ph(+) po niepowodzeniu wcześniejszej terapii imatynibem, bądź wykazujący nietolerancję imatynibu. [27]

Podsumowanie dotyczące rekomendacji finansowych wydanych przez poszczególne agencje HTA przedstawiono poniżej (Tabela 8).

Tabela 8.
Rekomendacje finansowe dotyczące zasadności stosowania imatynibu w ALL Ph(+)

Preparat	AOTM	NICE	NHS Scotland	CADTH	HAS	PBAC
Imatynib	R [16]	BR	NR [23–25]	BR	R [20]	R / NR ^a [21, 28]
Dazatynib	R ^b [17]	BR	NR ^b [27]	BR	R ^b [26]	BR

R – rekomenduje; NR – nie rekomenduje; BR – brak rekomendacji;

a) pozytywna rekomendacja w populacji nowo zdiagnozowanych pacjentów z ALL Ph(+); negatywna rekomendacja dla imatynibu stosowanego w monoterapii w populacji pacjentów z nawracającą lub oporną na leczenie ALL Ph(+);

b) leczenie opornej lub nawrotowej choroby.

3. DEFINIOWANIE PROBLEMU DECYZYJNEGO

3.1. Uzasadnienie wyboru komparatorów

[Redacted text block containing the justification for the selection of comparators]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

3.2. Określenie problemu decyzyjnego

3.2.1. Populacja docelowa

Dorośli pacjenci oraz dzieci i młodzież z nowo rozpoznaną ALL Ph(+), dorośli pacjenci z nawracającą lub oporną na leczenie ALL Ph(+).

Populacja ta będzie zatem zgodna z populacją rejestracyjną. [31]

3.2.2. Interwencja

Imatinib (Meaxin) podawany doustnie w ramach katalogu chemioterapii:

- u pacjentów z nowo rozpoznaną ALL Ph(+) w połączeniu z chemioterapią (CHT) w fazie indukcji, konsolidacji i leczenia podtrzymującego,
- u pacjentów z nawracającą lub oporną na leczenie ALL Ph(+) w monoterapii do czasu wystąpienia progresji choroby.

3.2.3. Komparatory

Imatynib (Glivec) podawany doustnie w ramach programu chemioterapii niestandardowej:

- u pacjentów z nowo rozpoznaną ALL Ph(+) w połączeniu z chemioterapią (CHT) w fazie indukcji, konsolidacji i leczenia podtrzymującego,
- u pacjentów z nawracającą lub oporną na leczenie ALL Ph(+) w monoterapii do czasu wystąpienia progresji choroby.

Standardowe schematy CHT.

Obecnie stosowane w Polsce schematy CHT w leczeniu ALL są oparte o protokół PALG ALL6.

3.2.4. Punkty końcowe

Selekcja punktów końcowych do analizy klinicznej przeprowadzona została w oparciu o zalecenia opublikowane przez EMA w 2012 roku, dotyczące projektowania badań dla przeciwnowotworowych produktów leczniczych stosowanych u ludzi. [32] Zgodnie z dokumentem, głównym punktem końcowym ocenianym w badaniach powinno być przeżycie całkowite (OS), definiowane jako czas od rozpoczęcia terapii do zgonu. Przeżycie całkowite jest obiektywnym i klinicznie istotnym parametrem. Do innych istotnych punktów końcowych, które mają znaczenie rokownicze i zostaną uwzględnione w analizie, należą: przeżycie wolne od progresji (PFS), przeżycie wolne od choroby (DFS), przeżycie wolne od zdarzeń (EFS), przeżycie wolne od nawrotu (RFS), czas do progresji choroby (TTP) oraz całkowita odpowiedź na leczenie (CR) analizowana po zakończeniu etapu, w którym stosowana była oceniana terapia.

Ponadto w analizie klinicznej uwzględniona zostanie ocena profilu bezpieczeństwa IMT.

3.2.5. Podsumowanie

Schemat planowanej analizy oceny technologii medycznych przedstawiono poniżej (Tabela 9).

Tabela 9.
Schemat planowanej analizy klinicznej

Obszar analizy	Szczegóły
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> • dorośli pacjenci oraz dzieci i młodzież z nowo rozpoznaną ALL Ph(+) • dorośli pacjenci z nawracającą lub oporną na leczenie ALL Ph(+)
Interwencja	<p>Imatynib (Meaxin) podawany doustnie w ramach katalogu chemioterapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • u pacjentów z nowo rozpoznaną ALL Ph(+) w połączeniu z chemioterapią (CHT) w fazie indukcji, konsolidacji i leczenia podtrzymującego, • u pacjentów z nawracającą lub oporną na leczenie ALL Ph(+) w monoterapii do czasu wystąpienia progresji choroby.

Obszar analizy	Szczegóły
<p>Komparatory</p>	<p>Imatynib (Glivec) podawany doustnie w ramach programu chemioterapii niestandardowej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • u pacjentów z nowo rozpoznaną ALL Ph(+) w połączeniu z chemioterapią (CHT) w fazie indukcji, konsolidacji i leczenia podtrzymującego, • u pacjentów z nawracającą lub oporną na leczenie ALL Ph(+) w monoterapii do czasu wystąpienia progresji choroby. <p>Standardowe schematy CHT.</p>
<p>Punkty końcowe</p>	<p>Analiza skuteczności</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite (OS) • przeżycie wolne od progresji (PFS) • przeżycie wolne od choroby (DFS) • przeżycie wolne od nawrotów (RFS) • przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) • czas do wystąpienia progresji (TTP) • odpowiedź na leczenie (CR, PR) <hr/> <p>Analiza bezpieczeństwa</p> <ul style="list-style-type: none"> • działania niepożądane (ciężkie, ogółem)

4. CHARAKTERYSTYKA OCENIANYCH INTERWENCJI

4.1. Imatynib

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowo-tyrozynowej (kod ATC: L01XE01). [31, 33]

Mechanizm działania: Imatynib jest inhibitorem kinazy białkowo-tyrozynowej, działa poprzez silne blokowanie aktywności kinazy tyrozynowej (KT) Bcr-Abl. Konkurencyjne blokowanie miejsca wiązania ATP kinazy zapobiega fosforylacji reszty tyrozynowej, powodując zahamowanie aktywacji sygnału komórkowego. Imatynib wybiórczo hamuje proliferację i wywołuje apoptozę w komórkach linii Bcr-Abl dodatnich. [31, 33]

Wskazania do stosowania: Imatynib jest wskazany w leczeniu:

- dorosłych oraz dzieci i młodzieży z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową (CML) z chromosomem Philadelphia (bcr-abl, Ph(+)), którzy nie kwalifikują się do zabiegu transplantacji szpiku jako leczenia pierwszego rzutu,
- dorosłych oraz dzieci i młodzieży z CML Ph(+) w fazie przewlekłej, gdy leczenie interferonem alfa jest nieskuteczne lub w fazie akceleracji choroby lub w przebiegu przełomu blastycznego,
- dorosłych pacjentów oraz dzieci i młodzieży z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia (ALL Ph(+)) w skojarzeniu z chemioterapią,
- dorosłych pacjentów z nawracającą lub oporną na leczenie ALL Ph(+) w monoterapii,
- dorosłych pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi/mieloproliferacyjnymi (MDS / MPD), związanymi z rearanżacją genu receptora płytkopochodnego czynnika wzrostu (PDGFR),
- dorosłych pacjentów z zaawansowanym zespołem hipereozynofilowym (HES) i (lub) przewlekłą białaczką eozynofilową z rearanżacją FIP1L1-PDGFR α . [31, 33]

Ponadto imatynib jest wskazany w leczeniu:

- dorosłych pacjentów ze złośliwymi, nieoperacyjnymi i (lub) z przerzutami, Kit (CD 117) dodatnimi nowotworami podścieliskowymi przewodu pokarmowego (GIST),
- adjuwantowym dorosłych pacjentów z istotnym ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia Kit (CD 117)-dodatnich nowotworów GIST; pacjenci z małym lub bardzo małym ryzykiem nawrotu nie powinni otrzymywać leczenia adjuwantowego,
- dorosłych pacjentów z nieoperacyjnymi guzowatymi włókniakomięsakami skóry (DFSP) oraz dorosłych pacjentów z nawracającymi i (lub) z przerzutami DFSP, którzy nie kwalifikują się do zabiegu chirurgicznego. [31, 33]

Dawkowanie i schemat leczenia IMT:

Dorośli z ALL Ph(+): dawka 600 mg p.o. raz na dobę, podczas posiłku, popijając dużą szklanką wody, w celu zminimalizowania ryzyka podrażnienia przewodu pokarmowego. Leczenie powinno być rozpoczęte przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu pacjentów z hematologicznymi nowotworami złośliwymi. [31, 33]

Na podstawie istniejących danych wykazano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania IMT w dawce 600 mg na dobę w skojarzeniu z chemioterapią w fazie indukcji, konsolidacji i leczenia podtrzymującego u dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną Ph+ ALL. Czas leczenia nie jest dokładnie określony i może różnić się w zależności od wybranego programu leczenia, jednak na ogół dłuższe przyjmowanie imatynibu dawało lepsze wyniki. [31, 33]

W przypadku pacjentów z nawracającą lub oporną na leczenie Ph+ ALL monoterapia IMT w dawce 600 mg na dobę jest bezpieczna i skuteczna, jak również może być stosowana do czasu wystąpienia progresji choroby. [31, 33]

Dzieci z ALL Ph(+): dawka dobowa w wysokości 340 mg/m² powierzchni ciała (nie należy stosować dawki całkowitej większej niż 600 mg/dobę). [31, 33]

Stosowanie IMT w połączeniu z innymi lekami wymaga zachowania szczególnej ostrożności. W badaniach klinicznych obserwowano, iż jednoczesne stosowanie IMT i L-asparaginazy mogło wiązać się ze zwiększoną hepatotoksycznością. [31, 33]

Specjalne ostrzeżenia: należy zachować ostrożność podczas stosowania IMT z inhibitorami proteazy, azolowymi lekami przeciwgrzybicznymi, niektórymi antybiotykami makrolidowymi (erytromecyna, klarytromycyna i telitromycyna), substratami CYP3A4 o wąskim indeksie terapeutycznym lub warfaryną i innymi pochodnymi kumaryny. Jednoczesne podawanie IMT z innymi produktami leczniczymi, które indukują CYP3A4, może zwiększyć ryzyko niepowodzenia terapeutycznego. [31, 33]

Należy zachować ostrożność podczas stosowania IMT u pacjentów z niedoczynnością tarczycy, zaburzeniami czynności wątroby, z chorobami serca, z krwawieniami z przewodu pokarmowego, u pacjentów z ryzykiem wystąpienia zespołu rozpadu guza oraz u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek. [31, 33]

Przeciwwskazania: Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. [31, 33]

Działania niepożądane: Szczegółowe zestawienie działań niepożądanych przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 10). [31, 33]

Tabela 10.
Działania niepożądane występujące w badaniach klinicznych dla IMT [31, 33]

Częstość występowania	Działania niepożądane, objawy
Bardzo często (≥ 1/10)	neutropenia; trombocytopenia; niedokrwistość; ból głowy; nudności; biegunka; wymioty; niestrawność; ból brzucha; obrzęk okołoooczodołowy; zapalenie skóry/wypryski/wysypka; skurcze mięśni; bóle mięśniowo-szkieletowe w tym bóle mięśni; bóle stawów i kości; zatrzymanie płynów i obrzęk; uczucie zmęczenia; zwiększenie masy ciała
Często (≥1/100 do <1/10)	pancytopenia; neutropenia z gorączką; jadłowstręt; bezsenność; zawroty głowy; parestezje; zaburzenia smaku; niedoczulica; obrzęk powiek; nasilone łzawienie; krwotok spojówkowy; zapalenie spojówek; suchość oka; nieostre widzenie; zaczerwienienie twarzy; krwotok; duszności; krwawienie z nosa; kaszel; wzdęcia; rozdęcie brzucha; refluks żołądkowo-przelykowy; zaparcie; suchość jamy ustnej; zapalenie żołądka; zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych; świąd; obrzęk twarzy; sucha skóra; rumień; łysienie; poty nocne; reakcja nadwrażliwości na światło; obrzęk stawów; osłabienie; gorączka; obrzęk tkanki podskórnej; dreszcze; zeszywnienie mięśni; zmniejszenie masy ciała

Rejestracja: pierwsze dopuszczenie do obrotu na terenie Unii Europejskiej uzyskał produkt leczniczy Glivec dnia 7 listopada 2001 roku. Ostatniego przedłużenia pozwolenia dokonano 7 listopada 2006 roku. [31]

Refundacja: Z aktualnie zarejestrowanych produktów leczniczych zawierających imatynib w ocenianym wskazaniu finansowany ze środków publicznych jest produkt leczniczy Glivec w ramach chemioterapii niestandardowej. [16]

Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce: Novartis Pharma GmbH (Glivec), Alvogen IP CO S.A.R.L. (Imakrebin), Biofarm Sp. z o.o. (Imatenil), Accord Healthcare Ltd. (Imatinib Accord), Actavis Group PTC EHF (Imatinib Actavis), Remedica Ltd.(Imatinib Genercis), Glenmarka Pharmaceuticals S.R.O., Temedica Ltd. (Imatinib Glenmark), Teva Pharma B.V. (Imatinib Teva), Krka D.D. Novo Mesto (Meaxin), Adamed Sp. Z o.o. (Nibix), Nobilus Ent (Telux), Remedica Ltd. (Imatinib Zentiva), Helm AG, S.C. POLIPHARMA INDUSTRIES S.R.L. (Imavec), Celon Pharma (Kinacel). [34, 35]

4.2. Substancje składowe schematów chemioterapii w leczeniu ALL

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi praktyki klinicznej w leczeniu ALL w Polsce zastosowanie mają schematy chemioterapii opracowane przez grupę PALG (Tabela 11).

Tabela 11.
Schematy chemioterapii stosowane w leczeniu chorych na ALL Ph(+) wg protokołu PALG ALL6 [2]

Faza leczenia	Schemat	Lek	Dawka
Indukcja	3xDNR/4 x VCR/PDN + IM	Prednizon	p.o. 60 mg/m ² ^a w dniach 1–28.
		Winkrystyna	i.v. 2 mg w dniach 1., 8., 15., 22.
		Daunorubicyna	i.v. 40 mg/m ² w dniach 1., 8., 15.
		Imatyn b	p.o. 600 mg dziennie od dnia 1.
	Dexa/VCR/IM ^b	Deksametazon	p.o. 10 mg/m ² w dniach 1., 2., 8–11., 15–18., 22–25.
		Winkrystyna	i.v. 1 mg w dniach 1., 8., 15., 22.

Faza leczenia	Schemat	Lek	Dawka
Konsolidacja	ID-Mtx/Vep/Dexa + IM	Imatyn b	p.o. 600 mg dziennie od dnia 1.
		Metotreksat	i.v. 500 mg/m ² w dniach 1., 8.
		Deksametazon	i.v. 10 mg/m ² w dniach 1–5., 82–12.
		Etopozyd	i.v. 100 mg/m ² w dniach 1., 8.
		Imatyn b	p.o. 600 mg dziennie od dnia 1.
	Cy/HD-AraC + IM	Cyklofosfamid	i.v. 1000 mg/m ² w dniach 1., 18.
		Cytarabina	i.v. 2x2 g/m ² w dniach 2., 3., 19., 20.
		Imatyn b	p.o. 600 mg dziennie od dnia 1.
	ID-Mtx/Asp/IM ^b	Metotreksat	i.v. 1000 mg/m ² ^c w dniu 1.
		Asparaginaza	i.v. 10000 j.m./m ² w dniu 2.
		Imatyn b	p.o. 600 mg dziennie od dnia 1.
	AraC/IM ^b	Cytarabina	i.v. 1000 mg/m ² ^c w dniach 1., 3., 5.
		Imatyn b	p.o. 600 mg dziennie od dnia 1.

a) ≥40. r.ż. 40 mg/m²;

b) schemat stosowany u pacjentów >55. r.ż.;

c) >70. r.ż. 500 mg/m².

4.2.1. Asparaginaza

Grupa farmakoterapeutyczna: Cytostatyki (kod ATC L01XX02). [36]

Mechanizm działania: Asparaginaza jest enzymem katalizującym rozszczepienie L-asparaginy do kwasu asparaginowego oraz amoniaku, co prowadzi do zahamowania syntezy białek. Jej maksymalną aktywność, jeśli chodzi o hamowanie proliferacji, obserwuje się w pomiotycznej fazie G₁ cyklu komórkowego. Przyjmuje się, że asparaginaza działa poprzez zmniejszenie stężenia L-asparaginy w komórkach białaczkowych. [36]

Wskazania do stosowania: Skojarzone leczenie przeciwnowotworowe ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i dorosłych oraz chłoniaka nieziarniczego u dzieci. [36]

Dawkowanie i schemat leczenia: w leczeniu skojarzonym w fazie indukcji, reindukcji oraz konsolidacji stosuje się dawkę 3000–45000 j.m./m² na dobę. Duże dawki mogą być podawane wyłącznie dożylnie. [36]

W przypadku ciągłego wlewu dożylnego po przygotowaniu roztworu według podanych zaleceń, wyliczoną ilość asparaginazy należy rozpuścić w 250–500 ml 0,9% roztworu chlorku sodu lub 5% roztworu glukozy i podawać we wlewie przez kilka godzin. [36]

Asparaginazę stosuje się przeważnie w schematach skojarzonej chemioterapii z innymi środkami cytostatycznymi. Lek ten powinien być podawany wyłącznie przez lekarza, który posiada doświadczenie w terapii przeciwnowotworowej z zastosowaniem środków cytostatycznych.

Asparaginazę należy podawać w monoterapii lub w terapii skojarzonej do zakończenia całkowitego cyklu terapii. [36]

Leczenie winkrystyną bezpośrednio przed lub w tym samym czasie podawania asparaginazy zwiększa jej toksyczność i zwiększa ryzyko wystąpienia reakcji anafilaktycznych. Jednoczesne leczenie prednizolonem może zwiększać ryzyko zaburzeń krzepnięcia. [36]

Interakcje z metotreksatem i cytarabiną mogą przebiegać w różny sposób: wcześniejsze podanie może synergicznie zwiększać efekt leczniczy asparaginazy; jeśli asparaginaza jest podana pierwsza, jej efekt może być antagonistycznie osłabiony przez metotreksat lub cytarabinę. Asparaginaza może nasilać toksyczność innych leków metabolizowanych w wątrobie, poprzez wpływ na czynność wątroby. [36]

Specjalne środki ostrożności: po zakończeniu leczenia należy monitorować stan pacjenta za pomocą odpowiednich metod przez 4 miesiące po ostatnim podaniu leku. W czasie trwania leczenia asparaginazą należy monitorować stężenia glukozy w moczu i we krwi oraz stężenie amylazy we krwi dla zmniejszenia możliwej reakcji alergicznej, zaleca się przeprowadzenie dożylną próby uczuleniowej. [36]

Przeciwwskazania: nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; zapalenie trzustki w wywiadzie, reakcja alergiczna na asparaginazę uzyskaną ze szczepu *Escherichia coli* w wywiadzie. [36]

Działania niepożądane: często (>1/100 do <1/10) występującym działaniem niepożądanym jest wzrost temperatury ciała. [36]

Rejestracja: Produkt leczniczy Asparaginase 5000 / Asparaginase 10000 medac został dopuszczony do obrotu w Polsce 2 sierpnia 2002 roku. [36]

Refundacja: Aktualnie produkty lecznicze Asparaginase 5000 medac oraz Asparaginase 10000 medac są finansowane ze środków publicznych w ramach wykazu leków stosowanych w chemioterapii. [19]

Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce: medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH (Asparaginase 5000 / Asparaginase 10000 Medac). [34]

4.2.2. Cyklofosfamid

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe (kod ATC: L01AA01). [37]

Mechanizm działania: cyklofosfamid ulega aktywacji w wyniku działania enzymów mikrosomalnych wątroby, w wyniku czego powstają alkilujące metabolity, które wchodzi w interakcję z DNA, co prowadzi do fragmentacji DNA oraz rozerwania wiązań krzyżowych DNA-białko. [37]

Wskazania do stosowania: w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym (łącznie lub naprzemiennie z innymi lekami przeciwnowotworowymi) chorób nowotworowych:

- chłoniak złośliwy nieziarniczny (stopnia III i IV wg podziału Ann Arbor), ziarnica złośliwa (choroba Hodgkina), chłoniaki nieziarnicze (chłoniak limfocytowy, chłoniak histiocytowy), chłoniak Burkitta,
- szpiczak mnogi,
- białaczka: białaczka limfocytowa przewlekła, białaczka szpikowa przewlekła (cyklofosfamid jest zwykle nieskuteczny w ostrym przełomie blastycznym), ostra białaczka mieloblastyczna, ostra białaczka monocytowa, ostra białaczka limfoblastyczna u dzieci (cyklofosfamid podawany podczas remisji skutecznie przedłuża jej okres),
- ziarniak grzybiasty (*Mycosis fungoides*) w stopniu zaawansowanym,
- nerwiak zarodkowy (*neuroblastoma*) w stopniu rozsiały,
- gruczolakorak jajnika,
- siatkówczak płodowy (*retinoblastoma*),
- rak sutka,
- leczenie immunosupresyjne w przypadku przeszczepu szpiku kostnego. [37]

Dawkowanie i schemat leczenia: cyklofosfamid podawany jest we wlewach dożylnych trwających, w zależności od objętości, od 30 min. do 2 godz., w obecności lekarza posiadającego doświadczenie w zakresie onkologii. Dawkowanie ustalane jest indywidualnie dla każdego pacjenta. W leczeniu chorób nowotworowych u dorosłych i dzieci stosuje się dawkowanie (głównie w monoterapii):

- w leczeniu długotrwałym 3–6 mg/kg m.c. (120–240 mg/m²) na dobę,
- w leczeniu przerywanym 10–15 mg/kg m.c. (400/600 mg/m²) w odstępach od 2 do 5 dni,
- w leczeniu przerywanym dużymi dawkami, np. 20–40 mg/kg m.c. (800–1600 mg/m²) i większymi (w celu zahamowania czynności szpiku kostnego) w odstępach od 21 do 28 dni. [37]

W przypadku podawania cyklofosfamidu w skojarzeniu z innymi cytostatykami o podobnej toksyczności może być wymagane zmniejszenie dawki bądź wydłużenie okresów pomiędzy kolejnymi cyklami leczenia. [37]

W przypadku zahamowania czynności szpiku kostnego należy zmniejszyć dawkowanie zgodnie z wytycznymi przedstawionymi w tabeli poniżej (Tabela 12). [37]

Tabela 12.
Wytyczne dotyczące dawkowania w przypadku zahamowania czynności szpiku

Liczba leukocytów / μ l	Liczba płytek krwi / μ l	Dawka
>4000	>100 000	100% wyliczonej dawki
4000–2500	100 000–50 000	50% wyliczonej dawki
<2500	<50 000	Odłożenie leczenia do czasu normalizacji lub indywidualna decyzja

Zarówno czas trwania leczenia, jak i odstępy pomiędzy kolejnymi cyklami ustalane są indywidualnie w zależności od: zastosowanego schematu chemioterapii skojarzonej, stanu pacjenta, wyników badań laboratoryjnych oraz poprawy parametrów morfologii krwi. [37]

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności: w przypadku pacjentów stosujących wcześniej napromienianie, a także u pacjentów osłabionych i w podeszłym wieku, z upośledzeniem czynności układu immunologicznego (np. w przebiegu cukrzycy), z niewydolnością wątroby lub nerek, należy zachować szczególną ostrożność.

Podczas stosowania cyklofosfamidu jednoczesne podawanie preparatów zawierających mesnę oraz odpowiednie nawodnienie może zmniejszyć częstość występowania oraz nasilenie urotoksycznych działań niepożądanych.

Przeciwwskazania: nadwrażliwość na cyklofosfamid, znaczne zaburzenia czynności szpiku kostnego (szczególnie u pacjentów uprzednio leczonych cytostatykami oraz radioterapią), krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego, obturacja odpływu moczu, czynne infekcje, ciąża i karmienie piersią. [37]

Działania niepożądane: w trakcie terapii mogą wystąpić działania niepożądane zależne od dawki, które w większości przypadków mają charakter przemijający: zahamowanie czynności szpiku kostnego z leukopenią, trombocytopenią, niedokrwistością; nudności; wymioty; krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego; krwinkomocz; krew w moczu; oligospermia lub azospermia; łysienie; zapalenie skóry i błon śluzowych; reakcje nadwrażliwości z gorączką; przejściowe zaburzenia widzenia i napady zawrotów głowy. [37]

Rejestracja: Produkt leczniczy Endoxan został dopuszczony do obrotu w Polsce 1 września 1993 roku. Ostatniego przedłużenia pozwolenia dokonano 27 lipca 2004 roku. [38]

Refundacja: w ocenianym wskazaniu produkt leczniczy Enoxan finansowany jest w ramach wykazu leków stosowanych w chemioterapii. [19]

Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce: Baxter (Endoxan). [34]

4.2.3. Cytarabina

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, cytostatyki, antymetabolity, analogi pirymidyn (kod ATC: L01BC01). [39–41]

Mechanizm działania: cytarabina to analog nukleozydu pirymidynowego. Mechanizm działania cytarabiny nie został do końca poznany, wiadomo jednak, że polega na hamowaniu syntezy DNA poprzez zablokowanie syntezy polimerazy DNA. Wykazuje działanie immunosupresyjne i przeciwwirusowe. Cytotoksyczne działanie cytarabiny może mieć związek z jej wbudowywaniem w cząsteczki kwasów nukleinowych. [39–41]

Wskazania do stosowania: w monoterapii oraz w leczeniu skojarzonym z innymi lekami stosowanymi w chemioterapii w leczeniu początkowym lub podtrzymującym:

- ostrych białaczek szpikowych,
- ostrych białaczek limfoblastycznych,
- nacieków białaczkowych w ośrodkowym układzie nerwowym,
- złośliwych chłoniaków nieziarniczych (Non-Hodgkin's lymphoma).

Leczenie dużymi dawkami:

- opornych na leczenie chłoniaków nieziarniczych,
- opornych na leczenie ostrych białaczek szpikowych,
- opornych na leczenie ostrych białaczek limfoblastycznych,
- przełomu blastycznego w przewlekłej białaczce szpikowej. [41]

Dawkowanie i schemat leczenia: cytarabina może być podawana we wlewie dożylnym, we wstrzyknięciu dożylnym lub podskórnym. Sposób podawania zależy od zastosowanego schematu leczenia. Standardowa dawka w indukcji remisji wynosi zwykle 100–200 mg/m² p.c. na dobę w ciągłym wlewie dożylnym lub w szybkim wlewie przez 5–10 dni. Leczenie trwa do 7 dni, po czym następuje 7–9 dniowa przerwa aż do uzyskania remisji w szpiku kostnym. Terapia trwa do uzyskania remisji lub do wystąpienia działań toksycznych. [41]

Dawką stosowaną w konsolidacji jest zwykle 70–200 mg/m² p.c. w szybkim wstrzyknięciu dożylnym lub podskórnym przez 5 kolejnych dni co 4 tyg., lub raz na tydzień. [41]

W leczeniu dużymi dawkami stosuje się zwykle 1–3 g/m² p.c. w 1–3 godzinnym wlewie dożylnym, podawanym co 12 godz. przez 4–6 dni. [41]

Dawkowanie cytarabiny w ostrej białaczce limfatycznej u dzieci powinno być zgodne z aktualnymi wytycznymi. [39]

Specjalne środki ostrożności: podczas stosowania cytarabiny u pacjentów z niewydolnością wątroby, z wcześniejszą polekową supresją szpiku, należy zachować ostrożność. [39, 41]

Przeciwwskazania: Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. [39–41] Dodatkowo produktu Alexan nie należy podawać pacjentom, którzy otrzymali lek wywołujący supresję szpiku kostnego. [41] Cytarabina Kabi nie powinna być stosowana w przypadku zwyrodnieniowej i toksycznej encefalopatii, zwłaszcza po zastosowaniu metotreksatu lub leczeniu z zastosowaniem promieniowania jonizującego; niedokrwistości, leukopenii i trombocytopenii o niezłośliwej etiologii. [40]

Działania niepożądane: Szczegółowe zestawienie działań niepożądanych przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 3). [39]

Tabela 3.
Działania niepożądane występujące w badaniach klinicznych [39]

Częstość występowania	Działania niepożądane, objawy
Bardzo często (≥1/10)	kardiomiopatia; zahamowanie czynności szp. kręgowego: leukopenia, neutropenia, niedokrwistość, małopłytkowość, megaloblastoza, zmniejszenie liczby retikulocytów; zapalenie spojówek, krwotoczne zapalenie spojówek, zaburzenia rogówki; ostre zaburzenia oddychania
Często (≥1/100 do <1/10)	zaburzenia czynności mózdzku i mózgu, w tym zmiany osobowości, senność i śpiączka, drgawki; nudności wymioty, biegunka, zapalenie lub owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej i odbytu; wysypka skórna, łysienie, erytrodermia, pokrzywka, świąd; jądłowstręt; gorączka; zaburzenia czynności wątroby, uszkodzenie wątroby ze zwiększeniem bilirubinemii

Rejestracja: Produkt leczniczy Cytosar został dopuszczony do obrotu w Polsce 22 sierpnia 1994 roku. Ostatniego przedłużenia pozwolenia dokonano 22 września 2009 roku. [39]

Refundacja: z aktualnie zarejestrowanych produktów leczniczych zawierających cytarabinę w analizowanym wskazaniu całkowitą refundacją w ramach wykazu leków stosowanych w chemioterapii objęte są: Alexan, Cytosar, Cytarabine Kabi, DepoCyte. [19]

Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce: Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg. KG (Alexan), Fresenius Kabi Oncology Plc. (Cytarabine Kabi), Actavis Italia s.r.l., Actavis Italy S.p.A. (Cytosar), Almac Pharma Services Ltd. (DepoCyte). [34]

4.2.4. Daunorubicyna

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące; antracykliny i związki pochodne (kod ATC: L01DB02). [42]

Mechanizm działania: mechanizm przeciwnowotworowego działania daunorubicyny nie został do końca poznany, prawdopodobnie polega na interkalacji pomiędzy pary zasad DNA i inhibicji syntezy DNA i RNA poprzez zaburzenie ich struktury. Daunorubicyna jest najbardziej aktywna w fazie S cyklu komórkowego. [43]

Wskazania do stosowania: leczenie ostrych białaczek mieloblastycznych i limfoblastycznych. [43]

Dawkowanie i schemat leczenia: dorośli 40–60 mg/m² p.c. co drugi dzień w cyklu obejmującym do 3 iniekcji w celu indukcji remisji. Zalecana dawka w ALL wynosi 45 mg/m². Całkowita maksymalna dawka nie powinna przekraczać 500–600 mg/m² p.c.

Dzieci >2 lat: dawkowanie na podstawie aktualnych wytycznych klinicznych, zwykle w przeliczeniu na powierzchnię ciała. Dla dzieci >2 lat maksymalna łączna dawka wynosi 300 mg/m² p.c., dla dzieci < 2 lat maksymalna łączna dawka wynosi 10 mg/kg. [43]

Przeciwwskazania:

- nadwrażliwość na antracykliny lub którąkolwiek z substancji pomocniczych,
- niedawne narażenie na ospę wietrzną lub półpasiec,
- trwała mielosupresja,
- poważna infekcja,
- poważna niewydolność wątroby lub nerek,
- niewydolność serca,
- niedawne przebycie zawału mięśnia sercowego,
- poważna arytmia. [43]

Działania niepożądane: uszkodzenie szpiku kostnego, leukopenia, anemia, granulocytopenia, trombocytopenia, reakcja anafilaktyczna, odwodnienie, ostra hiperurykemia, kardiomiopatia, zwłóknienie endomiokardium, niedokrwienie mięśnia sercowego i zawał mięśnia sercowego, zapalenie osierdzia, nadkomorowa tachyarytmia, wstrząs, krwawienie, uderzenia gorąca, niedotlenienie tkanek, zapalenie błon śluzowych, zapalenie przełyku, biegunka, nudności, wymioty, ból jamy brzusznej, łysienie, kontaktowe zapalenie skóry, rumień, nadwrażliwość na napromieniowaną skórę, świąd, wysypka, zmiana pigmentacji skóry i paznokci, pokrzywka, zespół nerczycowy, nefropatia moczanowa, czerwony kolor moczu, brak menstruacji, azoospermia, aplazja, zgon, piorunująca gorączka, okołonaczyniowe wybroczyny, skleroza żył, zakrzepowe zapalenie żył, ból, gorączka, dreszcze, nieprawidłowości w badaniu EKG, przemijające podwyższenie poziomu bilirubiny, AST i ALT. [43]

Rejestracja: lek nie jest zarejestrowany w Polsce, również na stronie EMA brak informacji o jego rejestracji. Zgodnie z katalogiem substancji czynnych, stosowanych w chemioterapii, lek jest sprowadzany w ramach importu docelowego. [44]

Refundacja: Daunorubicyna finansowana jest w Polsce w ramach katalogu świadczeń dodatkowych w leczeniu szpitalnym obejmującym chemioterapię nowotworów. [44]

Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce: w Polsce daunorubicyna nie jest dopuszczona do obrotu, zgodnie z informacją podaną na stronie FDA w Stanach Zjednoczonych dostępne są 3 preparaty: Cerubidine (Bedford), Daunorubicin Hydrochloride (Bedford, Fresenius Kabi USA, Teva Pharms USA), Daunoxome (Galen). [45]

4.2.5. Etopozyd

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, pochodne podofilotoksyny (kod ATC: L01CB01). [46]

Mechanizm działania: etopozyd zaburza funkcjonowanie topoizomerazy II, przez co wpływa na hamowanie syntezy DNA; zapobiega mitozie komórek i niszczy komórki przygotowujące się do podziału. Śmierć komórki zależy od stężenia etopozydu i czasu ekspozycji. [46]

Wskazania do stosowania: w leczeniu guzów złośliwych jądra oraz drobnokomórkowego raka płuc, w skojarzeniu z innymi cytostatykami. [46]

Dawkowanie i schemat leczenia: etopozyd podaje się w postaci długotrwałego wlewu dożylnego, trwającego co najmniej 30 min, w obecności lekarza posiadającego doświadczenie w stosowaniu leków przeciwnowotworowych. U dorosłych pacjentów dawkowanie wynosi 60–120 mg/m² na dobę przez 5 kolejnych dni, nie częściej niż co 21 dni. Przed każdym kolejnym cyklem należy wykonać badanie morfologii krwi. Najczęstsze schematy dawkowania to:

- 100 mg/m² przez 5 dni,
- 120 mg/m² co drugi dzień w 1., 3., i 5. dniu cyklu. [46]

U pacjentów z zaburzeniami nerek, ale z prawidłową czynnością wątroby zaleca się zmniejszenie dawki oraz kontrolowanie parametrów hematologicznych i czynności nerek. [46]

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności: w przypadku pacjentów stosujących radioterapię lub chemioterapię, a także u pacjentów z zaburzeniami rytmu serca, z przebyłym zawałem mięśnia sercowego, zaburzeniami czynności wątroby lub nerek, z neuropatią obwodową, z zaburzeniami oddawania moczu, padaczką, uszkodzeniami mózgu lub z zapaleniem błony śluzowej jamy ustnej, jak również u pacjentów w przeszłości nadużywających alkoholu lub stosujących disulfiram, należy zachować szczególną ostrożność.

Przeciwwskazania: nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą, ciężkie zaburzenia czynności wątroby, ciężkie zaburzenie czynności nerek (klirens kreatyniny <15 ml/min), ciężkie zaburzenie czynności szpiku kostnego, karmienie piersią. [46]

Działania niepożądane:

- występujące bardzo często (≥1/10): nudności, wymioty, biegunka, anoreksja, przemijające wypadanie włosów, czasami prowadzące do wyłysienia,
- występujące często (≥1/100 do <1/10): objawy neuropatii obwodowej, obniżenie ciśnienia tętniczego krwi w wyniku zbyt szybkiego wlewu, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, obrzęk twarzy i języka, pocenie się. [46]

Rejestracja: Produkt leczniczy Etoposid-Ebewe został dopuszczony do obrotu w Polsce 3 lipca 1998 roku. Ostatniego przedłużenia pozwolenia dokonano 18 marca 2004 roku. [38]

Refundacja: W przedmiotowym wskazaniu całkowitą refundacją w ramach wykazu leków stosowanych w ramach chemioterapii objęty jest Etoposid-Ebewe. [19]

Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce: Ebewe Pharma Ges. M. b. H Nfg. KG (Etoposid-Ebewe)

4.2.6. Metotreksat

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, cytostatyki, antymetabolity, analogi kwasu foliowego (kod ACT: L01BA01). [38]

Mechanizm działania: polega na hamowaniu syntezy DNA i podziałów komórkowych poprzez hamowanie enzymu reduktazy dihydrofolianowej. W przypadku gdy proliferacja komórek nowotworowych jest silniejsza niż w tkankach prawidłowych, metotreksat może hamować wzrost nowotworu bez szkodliwego wpływu na komórki prawidłowe. [38]

Wskazania do stosowania:

- Nowotwory złośliwe, np. ostra białaczka limfoblastyczna (ALL) włącznie z białaczką oponową, nieziarniczy chłoniak złośliwy (*non-Hodgkin's lymphoma*), rak piersi, rak jądra, rak jajnika, nowotwory głowy i szyi, drobnokomórkowy rak płuc, nabłoniak kosmówkowy złośliwy, mięsaki kości;
- oporna na inne leczenie łuszczyca. [38]

Dawkowanie i schemat leczenia: Metotreksat podaje się domięśniowo, w bolusie lub wlewie dożylnym, dokanałowo lub dotętniczo w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi środkami cytotoksycznymi, hormonami, radioterapią lub zabiegami chirurgicznymi. Dawkowanie w zależności od zastosowania klinicznego jest zróżnicowane. Przykładowy schemat w leczeniu białaczki:

- 3,3 mg/m² p.c. w połączeniu z innymi środkami cytostatycznymi, raz na dobę przez 4–6 tyg.,
- 2,5 mg/kg m.c. co drugi dzień,
- 30 mg/m² p.c./tydz. w leczeniu podtrzymującym,
- schemat z zastosowaniem dużych dawek między 1 i 12 g/m² p.c. (dożylnie 1–6 godz.), co 1–3 tyg.,
- 20 mg/m² p.c. w połączeniu z innymi środkami cytostatycznymi, raz w tygodniu. [38]

Metotreksat może być podawany wyłącznie pod nadzorem specjalisty onkologa z doświadczeniem w stosowaniu chemioterapii przeciwnowotworowej. [38]

Przed rozpoczęciem leczenia oraz w trakcie terapii co 2–4 mies. należy przeprowadzać próby czynnościowe wątroby, w celu wykrycia ewentualnego działania toksycznego leku na wątrobę. Stosowanie większych dawek wymaga monitorowania możliwych działań toksycznych na wątrobę, szpik kostny oraz płuca. [38]

Podczas stosowania metotreksatu należy podawać kwas foliowy (1–2 mg na dobę) lub folinowy (2,5–5 mg/tydz.), w celu zmniejszenia ryzyka długotrwałych działań toksycznych metotreksatu. [38]

Przeciwwskazania: nadwrażliwość na metotreksat lub którykolwiek składnik produktu; ciężkie zaburzenia wątroby, włącznie ze zwłóknieniem, marskością i zapaleniem wątroby oraz ciężkie zaburzenia czynności nerek. [38]

Działania niepożądane: Szczegółowe zestawienie działań niepożądanych przedstawiono w tabeli poniżej. [38]

Tabela 13.
Działania niepożądane obserwowane po stosowaniu metotreksatu

Częstość występowania	Działania niepożądane
Bardzo często (≥1/10)	Obniżona odporność na zakażenia, zapalenie gardła, leukopenia, zawroty głowy, ból głowy; po większych dawkach metotreksatu obserwowano: afazję, niedowład lub niedowład połowiczny, drgawki; ból brzucha, wrzodziejące zapalenie jamy ustnej, nudności, zapalenie śluzówki (najczęściej jamy ustnej, ale także dziąseł, jelit, owrzodzenie jelit i krwawienie); niewydolność nerek, krwiomocz, neuropatia, zapalenie pochwy, odwracalne zwiększenie aktywności aminotransferaz
Często (≥1/100 do <1/10)	Gorączka, zahamowanie czynności szpiku kostnego najczęściej objawiające się leukopenią, ale może również wystąpić trombocytopenia, anemia lub wszelkie inne połączenia tych objawów, jadłowstręt, senność, nieostre widzenie, zapalenie naczyń, krwotok z różnych miejsc ciała, przewlekłe śródmiąższowe zapalenie płuc (często związane ze zwiększeniem liczby granulocytów we krwi) mogące prowadzić do zgonu, ostry obrzęk płuc (po podaniu doustnym i dokanałowym), nudności, wymioty, zapalenie jamy ustnej, biegunka, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, ostry zanik wątroby, stłuszczenie, nadwrażliwość na światło, zmiany pigmentacji, krwotok skóry, wybroczyny, telangiektazje, trądzik, bóle stawów, mocznica, zapalenie pęcherza moczowego, dreszcze, niewyjaśnione uczucie zmęczenia, złe samopoczucie, martwica, znaczne zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych

Rejestracja: Produkt leczniczy Methotrexat-Ebewe został dopuszczony do obrotu w Polsce 20 lipca 1994 roku. Ostatniego przedłużenia pozwolenia dokonano 13 lutego 2006 roku. [38]

Refundacja: Z aktualnie zarejestrowanych produktów leczniczych zawierających metotreksat w przedmiotowym wskazaniu całkowitą refundacją w ramach wykazu leków stosowanych w ramach chemioterapii objęty jest Methotrexat-Ebewe. [19]

Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce: Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg. KG (Ebetrexat, Methotrexat-Ebewe), medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH (Metex, Metoject, Matex Pen) . [34]

4.2.7. Winkrystyna

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, alkaloid barwnika (kod ATC: L01CA02). [47, 48]

Mechanizm działania: Winkrystyna to cytostatyk, którego mechanizm działania polega na zatrzymaniu mitozy w stadium metafazy poprzez hamowanie tworzenia mikrotubul i tworzenia się w komórce wrzeciona kariokinetycznego. Mechanizm działania w komórkach nowotworowych polega na wybiórczym hamowaniu mechanizmów naprawy DNA oraz hamowaniu polimerazy RNA zależnej od DNA, co uniemożliwia przeprowadzenie syntezy RNA. [47, 48]

Wskazania do stosowania: W monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi w następujących przypadkach: ostra białaczka limfoblastyczna, choroba Hodgkina (ziarnica złośliwa),

wszystkie histopatologiczne podtypy i stadia kliniczne chłoniaka nieziarniczego (*non-Hodgkin lymphoma*), mięśniakomięsak prążkowany (*rhabdomyosarcoma*), mięsaki kości i tkanek miękkich, mięsak Ewinga, nerwiak niedojrzały (*neuroblastoma*), guz Wilmsa, rak sutka, rak drobnokomórkowy płuc, większość guzów litych u dorosłych w chemioterapii skojarzonej. [48]

Dawkowanie i schemat leczenia: winkrystynę podaje się wyłącznie dożylnie, podanie doogonowe i dokanałowe leku może prowadzić do zgonu. W monoterapii oraz w większości rodzajów skojarzonego leczenia cytostatykami dawkowanie wynosi 1,0–1,4 mg (maksymalnie 2 mg)/m² p.c. w pojedynczej dawce raz w tygodniu. Podczas jednego cyklu leczenia całkowita dawka nie powinna być większa niż 10–12 mg/m². [48]

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności: w przypadku pacjentów stosujących wcześniej inne cytostatyki lub napromienianie, a także u pacjentów w podeszłym wieku, w przypadku występowania leukopenii, małopłytkowości i zaburzeń wątroby należy zachować szczególną ostrożność. [48]

Przed każdym podaniem leku należy kontrolować obraz krwi obwodowej; w przypadku zmniejszenia liczby leukocytów <3000 należy przerwać terapię oraz profilaktycznie zastosować antybiotykoterapię. W trakcie terapii winkrystyną należy regularnie oznaczać stężenie kwasu moczowego w surowicy i zapewnić odpowiednie nawodnienie oraz kontrolować objętość oddawanego moczu, a w razie konieczności zastosować diurezę. [48]

Zabronione jest jednoczesne stosowanie winkrystyny z lekami neurotoksycznymi, takimi jak: izoniazyd, asparaginaza, itrakonazol i inne pochodne azolowe. [48]

Przeciwwskazania: nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, zahamowanie czynności szpiku, choroby neurologiczne, infekcje bakteryjne lub wirusowe. [48] Dodatkowo w przypadku produktu Vincristine Teva wśród przeciwwskazań wymieniane są: zaburzenia nerwowo-mięśniowe (np. demielinizacyjna odmiana choroby Charcota-Mariego -Tootha), ciężkie zaburzenia wątroby, zaparcia lub zagrażająca niedrożność jelita, leczenie radioterapią obejmującą wątrobę. [47]

Działania niepożądane:

- występujące bardzo często (≥1/10): wyłysienie oraz objawy neurotoksyczności dotyczące obwodowego i autonomicznego układu nerwowego (zaburzenia czuciowe, ruchowe, lub autonomiczne): drgawki, nadciśnienie, zaburzenia oddawania moczu, parestezje, zniesienie odruchów głębokich, ataksja, nieprawidłowy chód, postępujący niedowład czterech kończyn, zaparcia, nadmierne wydalanie kwasu moczowego z moczem, ostra nefropatia moczaniowa, bóle żuchwy i kończyn, mrowienie i drętwienie opuszek palców stóp i rąk, zespół opadającej stopy i ręki, niedrożność porażenna jelit, zaburzenia widzenia, niedociśnienie, biegunka, skurcz brzuszny. Neuropatie pojawiają się częściej u chorych powyżej 40. roku życia, zazwyczaj po podaniu całkowitej dawki 5-6 mg i mogą się nasilić po podaniu całkowitej dawki większej niż 15 mg do 20 mg. [48]

- występujące często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): przemijająca trombocytoza, neuropatia obwodowa (postać mieszana ruchowo-czuciowa), nudności, wymioty, zaparcia, ból brzucha, azoospermia (u pacjentów leczonych złożoną chemioterapią z udziałem winkrystyny i prednizonu z cyklofosfamidem lub mechloreتامiną i prokarbazyną), podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia. [47]

Rejestracja: Produkt leczniczy Vincristin-Richter został dopuszczony do obrotu w Polsce 28 kwietnia 1999 roku. Ostatniego przedłużenia pozwolenia dokonano 20 grudnia 2007 roku. [48]

Refundacja: Z aktualnie zarejestrowanych produktów leczniczych zawierających winkrystynę w przedmiotowym wskazaniu, całkowitą refundacją w ramach wykazu leków stosowanych w ramach chemioterapii objęte są Vincristine Teva oraz Vincristin-Richter. [19]

Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce: Teva Pharmaceuticals (Vincristive Teva), Gedeon Richter Plc. (Vincristin-Richter). [34]

5. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ

5.1. Schemat przeprowadzenia analizy efektywności klinicznej

Analiza efektywności została przeprowadzona w oparciu o wyniki badań klinicznych, odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego wg poniższego schematu:

- określenie kryteriów włączenia badań klinicznych do analizy,
- opracowanie strategii wyszukiwania doniesień naukowych,
- przeszukanie źródeł informacji medycznej,
- odnalezienie pełnych tekstów doniesień naukowych potencjalnie przydatnych w analizie efektywności klinicznej,
- selekcja pierwotnych badań klinicznych w oparciu o kryteria włączenia do analizy,
- analiza istotności statystycznej i klinicznej wyników badań włączonych do analizy,
- ocena homogeniczności badań klinicznych,
- porównanie siły interwencji poszczególnych opcji terapeutycznych i opracowanie wniosków.

5.2. Kryteria włączenia i wykluczenia

Do analizy efektywności klinicznej włączone zostały badania kliniczne spełniające kryteria dotyczące populacji, interwencji, metodyki, a także uwzględniające przynajmniej jeden z wymienionych poniżej punktów końcowych oraz niespełniające żadnego z kryteriów wykluczenia.

5.2.1. Kryteria włączenia badań do analizy

Populacja docelowa

- dorośli pacjenci oraz dzieci i młodzież z nowo rozpoznaną ALL Ph(+)
- dorośli pacjenci z nawracającą lub oporną na leczenie ALL Ph(+)

Oceniana interwencja

Imatynib podawany doustnie:

- u pacjentów z nowo rozpoznaną ALL Ph(+) w połączeniu z chemioterapią w fazie indukcji, konsolidacji i leczenia podtrzymującego,
- u pacjentów z nawracającą lub oporną na leczenie ALL Ph(+) w monoterapii do czasu wystąpienia progresji choroby.

Komparatory

- standardowe schematy CHT.

Zgodnie ze zdefiniowanym problemem decyzyjnym komparatorami dla IMT stosowanego w ramach katalogu chemioterapii jest tenże IMT stosowany obecnie w ramach programu lekowego oraz standardowe schematy CHT. Wobec powyższego, w ramach analizy klinicznej poszukiwane będą badania oceniające schematy zawierające IMT ze schematami standardowej CHT.

Punkty końcowe

- przeżycie całkowite (OS),
- przeżycie wolne od progresji (PFS),
- przeżycie wolne od choroby (DFS),
- przeżycie wolne od nawrotów (RFS),
- przeżycie wolne od zdarzeń (EFS),
- czas do wystąpienia progresji (TTP),
- odpowiedź na leczenie (CR, PR),
- działania niepożądane (ciężkie, ogółem).

Metodyka badań klinicznych

- randomizowane badania kliniczne z zaślepieniem lub bez zaślepienia,
- badania nierandomizowane (obserwacyjne i eksperymentalne).

Pozostałe kryteria włączenia

- badania opublikowane w języku angielskim, francuskim, niemieckim lub polskim,
- badania opublikowane w postaci pełnych tekstów, w przypadku ich braku również raporty z badań klinicznych.

5.2.2. Kryteria wykluczenia badań z analizy

Za niespełniające kryteriów włączenia do analizy klinicznej uznawano badania:

- przeprowadzone w populacji azjatyckiej,
- opublikowane wyłącznie w postaci abstraktów lub doniesień konferencyjnych,
- przeprowadzone w populacji mniejszej niż 10 osób.

5.3. Wyszukiwanie badań klinicznych

Wyszukiwanie badań klinicznych przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół opracowany przed rozpoczęciem prac w ramach przeglądu systematycznego. Uwzględniono w nim kryteria

5.3.2. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej

W celu identyfikacji publikacji odpowiadających problemowi zdrowotnemu przeprowadzono przeszukiwanie elektronicznych źródeł informacji zgodnie z zaleceniami zawartymi w wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych. [29]

W celu odnalezienia doniesień naukowych, które mogły spełniać kryteria włączenia do przeglądu systematycznego, korzystano z:

- elektronicznych baz informacji medycznej, do których zaimplementowano strategię wyszukiwania,
- referencji odnalezionych doniesień naukowych,
- doniesień z konferencji naukowych,
- rejestrów badań klinicznych.

Przeszukano następujące źródła informacji medycznej w celu odnalezienia badań klinicznych pierwotnych oraz wtórnych (przeglądy systematyczne, metaanalizy, raporty HTA):

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE,
- Biomed Central (przez Pubmed),
- The Cochrane Library:
 - CENTRAL (The Cochrane Central Register of Controlled Trials),
 - The Cochrane Database of Systematic Reviews;
- Center for Reviews and Dissemination,
- Rejestry badań klinicznych (Clinicaltrials.gov, Clinicaltrialsregister.eu),
- Strony internetowe towarzystw naukowych:
 - Polskie Towarzystwo Onkologiczne,
 - Polska Unia Onkologii,
 - American Society of Hematology,
 - European Haematology Association,
 - British Society for Haematology,
 - American Society of Clinical Oncology,
 - The European Association for Cancer Research,
 - European Cancer Organization,
 - European Organization for Research and Treatment of Cancer,
 - The European Society for Medical Oncology,

- European Society of Oncology Pharmacy Practice;
- Strony internetowe producentów leków (Novartis),
- Strony internetowe wybranych agencji rządowych (EMA, FDA, MHRA, URPL).

Ostatniego przeszukania źródeł informacji medycznej dokonano w grudniu 2013 roku (Aneks, Rozdz. 16.1).

5.3.3. Selekcja odnalezionych publikacji

Na wszystkich etapach selekcja dokonywana była dwuetapowo, niezależnie przez dwóch spośród wymienionych analityków (EW, EO, MM, MD). Weryfikacja na poziomie abstraktów i tytułów (etap I) odbywała się w ten sposób, że do dalszego etapu włączano wszystkie doniesienia uznane za przydatne przynajmniej przez jednego z nich. W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań w oparciu o pełne teksty doniesień (etap II) ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy innego analityka (PR).

W analizie efektywności wykorzystano publikacje z najwyższego dostępnego poziomu klasyfikacji doniesień naukowych.

5.3.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych

Ocenę wiarygodności badań RCT przeprowadzono przy wykorzystaniu skali Jadad (formularz przedstawiono w Aneksie), według której współczynnik wiarygodności może przyjmować wartości całkowite w granicach od 0 do 5 punktów, stanowiąc sumę punktów przyznanych w zależności od spełnienia następujących kryteriów:

- obecności i prawidłowości metody randomizacji,
- obecności i prawidłowości metody zaślepienia,
- prawidłowości opisu utraty pacjentów z badania i okresu obserwacji.

Przyjęta skala oceny wiarygodności badań różnicuje publikacje w zależności od ich prawidłowego zaplanowania i przeprowadzenia, co zapewnia obiektywność i precyzję uzyskanych wyników. Randomizacja i zaślepienie pozwalają na eliminację lub istotne zmniejszenie roli potencjalnych czynników zakłócających (wiek, płeć, zaawansowanie choroby, schorzenia współistniejące, ocena kliniczna i zachowanie lekarza badającego itp.). Podanie pełnych informacji o utracie pacjentów z okresu obserwacji umożliwia zastosowanie analizy ITT (*intention-to-treat*). Zapobiega to potencjalnym odchyleniom wyników poprzez nieuzasadnione wykluczanie pacjentów z badania na skutek świadomego bądź nieświadomego działania osób przeprowadzających badanie.

Zgodnie z wytycznymi AOTM z 2009 roku [29] przy ocenie wiarygodności badań obserwacyjnych należy korzystać z kwestionariusza NOS (ang. *The Newcastle-Ottawa Scale*), rekomendowanego

przez Cochrane Nonrandomized Studies Methods Working Group. [49] NOS jest narzędziem przeznaczonym do oceny wiarygodności badań kohortowych i kliniczno-kontrolnych.

Do przeglądu włączano również badania będące opisami serii przypadków, dla których skala NOS nie jest odpowiednia, dlatego zdecydowano się na wykorzystanie innej skali przeznaczonej do oceny serii przypadków, która dostępna jest na stronie internetowej NICE (Sutcliffe). [50] Skala do oceny wiarygodności serii przypadków uwzględnia następujące kryteria:

- Czy badanie było wieloośrodkowe?
- Czy cel badania (hipoteza) był jasno określony?
- Czy kryteria włączenia/wykluczenia były jasno sformułowane?
- Czy podano jasną definicję punktów końcowych?
- Czy badanie było prospektywne?
- Czy napisano, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?
- Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?
- Czy przeprowadzono analizę w warstwach?

Formularze użyte do oceny wiarygodności badań włączonych do analizy zostały przedstawione w aneksie (Rozdz. 16.2).

Każde badanie scharakteryzowano pod względem:

- kryteriów włączenia i wykluczenia do/z badania,
- charakterystyki wyjściowej populacji (liczebność, wiek, płeć, czas trwania choroby, ocena stanu pacjenta wg ECOG, status choroby, zajęcie OUN, wcześniejsze leczenie, poziom WBC, płytek krwi i hemoglobiny),
- rodzaju interwencji w grupie badanej oraz kontrolnej (dawka, droga podania, dodatkowe terapie),
- okresu interwencji i obserwacji,
- ocenianych punktów końcowych,
- metodyki badania (rodzaj badania, utrata z badania, rodzaj analizy wyników, typ i podtyp badania zgodnie z wytycznymi AOTM, lokalizacja badania, sponsor).

5.4. Ekstrakcja danych z badań klinicznych

Ekstrakcję danych z badań włączonych do analizy przeprowadził jeden analityk (EO) według opracowanego formularza, którego wzór zamieszczono w Aneksie. Poprawność ekstrakcji oraz kontrola obliczeń została wykonana przez innego analityka (SS). W razie niezgodności wyników uzyskanych przez poszczególnych analityków rozbieżności wyjaśniano w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy trzeciego analityka.

5.5. Analiza statystyczna wyników

Z uwagi na charakter badań włączonych do analizy oraz ich znaczną heterogeniczność pod względem metodyki i populacji, odstąpiono od obliczania parametrów względnych i bezwzględnych dla większości punktów końcowych, wnioskowanie opierając na analizie statystycznej przeprowadzonej przez autorów badań. Wyniki porównania w przypadku wybranych punktów końcowych dychotomicznych przedstawiono w postaci parametrów względnych (RR) wraz z 95-procentowym przedziałem ufności.

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel 2007/2010,



- xyExtract wersja 4.1 (2008).

5.5.1. Analiza heterogeniczności badań klinicznych

Przeprowadzono ocenę heterogeniczności w odniesieniu do wieku pacjentów, rodzaju i dawek CHT, schematu podawania IMT, odsetka pacjentów po allo-HSCT (w przypadku nawrotów ALL Ph(+)), okresu interwencji oraz obserwacji. Analizowano również różnice pomiędzy badaniami pod względem wiarygodności metodycznej. Z uwagi na znaczną heterogeniczność pomiędzy badaniami nie przeprowadzono metaanalizy, a wyniki każdego badania przedstawiono oddzielnie w formie tabelaryzowanej.

5.6. Ocena siły dowodów naukowych

Siłę dowodów naukowych oceniono przy pomocy skali GRADE – korzystając z programu GradePro.

6. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH

6.1. Wyniki przeszukania baz informacji medycznej

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej oraz stron towarzystw naukowych i producentów leków zidentyfikowano łącznie 4997 publikacji (w tym powtarzające się tytuły). Na podstawie tytułów oraz abstraktów przeprowadzono wstępną selekcję odnalezionych doniesień naukowych. Do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 213 publikacji oraz dodatkowo 2 pozycje z referencji. Łącznie 15 badań klinicznych (36 publikacji) spełniło kryteria włączenia do analizy efektywności klinicznej i tylko te poddano dalszej pełnej ocenie wiarygodności w oparciu o kryteria przedstawione w Rozdz. 5.3.4. Szczegóły dotyczące przeszukania systematycznego oraz krytyczną ocenę odnalezionych badań przedstawiono w Aneksie (Rozdz. 16.1 i 16.5).

Na etapie selekcji badań w oparciu o pełne teksty nie stwierdzono istotnych niezgodności pomiędzy analitykami.

W toku przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano 2 badania RCT (Ottmann 2007 i Biondi 2012) w populacji z nowo zdiagnozowaną ALL Ph(+). Pierwsze dotyczyło porównania monoterapii IMT stosowanej w fazie indukcji ze standardowym schematem CHT. Populację stanowili starsi pacjenci (> 55. r.ż.) z ALL Ph(+). Faza randomizowana badania obejmowała wyłącznie 4-tygodniowe leczenie indukcyjne, po którym wszyscy chorzy przechodzili do kolejnego etapu leczenia zawierającego IMT w połączeniu z CHT. Drugie badanie (Biondi 2012) obejmowało populację dzieci z ALL Ph(+), które podzielono na dwie grupy w zależności od uzyskanej odpowiedzi na leczenie. Grupę z dobrą odpowiedzią na leczenie w fazie indukcji poddano randomizacji do ramienia IMT + CHT lub CHT, z kolei wszyscy chorzy ze złą odpowiedzią na leczenie indukcyjne otrzymywali IMT + CHT i analizowani byli osobno. Ze względu, iż wnioskowanie na podstawie danych uzyskanych z wyżej wymienionych badań jest ograniczone, głównie z uwagi na uwzględnienie w badaniach ściśle określonych grup pacjentów (starszych lub dzieci), do analizy klinicznej włączono również badania obserwacyjne z najwyższego dostępnego poziomu klasyfikacji. W populacji pacjentów z nowo zdiagnozowaną ALL Ph(+) uwzględniono badania z historyczną grupą kontrolną. Z kolei w populacji z nawracającą lub oporną na leczenie ALL Ph(+) nie odnaleziono badań porównawczych, z tego względu w analizie uwzględniono wyłącznie opisy serii przypadków.

Badania uwzględnione w niniejszej analizie zostały przedstawione w tabeli poniżej (Tabela 15).

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

Tabela 15.
Zestawienie badań i publikacji dodatkowych włączonych do analizy klinicznej

Publikacja	Opis	Ref.
Populacja de novo (dorośli)		
Bassan 2010	Publikacja główna	[51]
• Bassan 2009	Abstrakt do badania Bassan 2010	[52]
Burke 2009a	Publikacja główna	[53]
de Labarthe 2007	Publikacja główna	[54]
• Tanguy-Schmidt 2013	Publikacja dodatkowa do badania de Labarthe 2007	[55]
• Tanguy-Schmidt 2009	Abstrakt do badania de Labarthe 2007	[56]
Delannoy 2006	Publikacja główna	[57]
• Delannoy 2009	Abstrakt do badania Delannoy 2006	[58]
Fielding 2013	Publikacja główna	[59]
Ribera 2010	Publikacja główna	[60]
• Ribera 2004	Abstrakt do badania Ribera 2010	[61]
Thomas 2004a	Publikacja główna	[62]
• Thomas 2004b	Abstrakt do badania Thomas 2004	[63]
• Thomas 2010	Abstrakt do badania Thomas 2004	[64]
Ottmann 2007	Publikacja główna	[65]
• Wassmann 2003	Publikacja dodatkowa do badania Ottmann 2007	[66]
• Ottmann 2004	Abstrakt do badania Ottmann 2007	[67]
• Ottmann 2003	Abstrakt do badania Ottmann 2007	[68]
• Pfeifer 2005	Abstrakt do badania Ottmann 2007	[69]
Populacja de novo (dzieci)		
Biondi 2012	Publikacja główna	[70]
• Biondi 2011	Abstrakt do badania Biondi 2012	[71]
• Cazzangia 2012	Abstrakt do badania Biondi 2012	[72]
Burke 2009b	Publikacja główna	[73]
• Burke 2009c	Abstrakt do badania Burke 2009b	[74]
Schultz 2009	Publikacja główna	[75]
• Carroll 2009	Abstrakt do badania Schultz 2009	[76]
• Chang 2009	Abstrakt do badania Schultz 2009	[77]
Rives 2011	Publikacja główna	[78]
• Rives 2013	Publikacja dodatkowa do badania Rives 2011	[79]
• Rives 2010	Abstrakt do badania Rives 2011	[80]
Populacja R/R		
Ottmann 2002	Publikacja główna	[81]
Wassmann 2004	Publikacja główna	[82]

Publikacja	Opis	Ref.
• Wassmann 2002	Publikacja dodatkowa do Wassmann 2004	[83]
• Scheuring 2003a	Publikacja dodatkowa do Wassmann 2004	[84]
• Scheuring 2003b	Publikacja dodatkowa do Wassmann 2004	[85]
Wassmann 2005	Publikacja główna	[86]

6.2. Charakterystyka badań włączonych do analizy

6.2.1. Nowo zdiagnozowana ALL Ph(+)

Zidentyfikowano 12 badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo IMT w schemacie dodanym do CHT w porównaniu z CHT w leczeniu pacjentów z nowo zdiagnozowaną ALL Ph(+), z których 2 stanowiły randomizowane próby kliniczne, pozostałe były badaniami obserwacyjnymi.

Spośród włączonych prac w 5 uczestniczyli dorośli pacjenci (Bassan 2010, de Labarthe 2007, Fielding 2013, Ribera 2010, Thomas 2004), w dwóch uwzględniono populację powyżej 55. r.ż. (Ottmann 2007, Delannoy 2006), natomiast 4 dotyczyły populacji pediatrycznej (Biondi 2012, Burke 2009b, Schultz 2009, Rives 2011). Z kolei w jednym badaniu uwzględniono zarówno dzieci, jak i dorosłych (Burke 2009a), i zostało opisane wraz z populacją dorosłych.

Szczegółowa charakterystyka badań włączonych do analizy znajduje się w Aneksie (Rozdz. 16.5.1)

Populacja dorosłych

W badaniu **Bassan 2010** przedstawiono wyniki porównania terapii złożonej IMT + CHT z historyczną grupą kontrolną, w której stosowano schematy CHT niezawierające IMT (typ IIIC wg AOTM). Łącznie badaniem objęto 94 dorosłych chorych w wieku od 19,5 do 66 lat (mediana – 47 lat). IMT w dawce 600 mg dodawany był do każdego cyklu CHT przez kolejne 7 dni od 15. dnia indukcji oraz na 3 dni przed cyklami konsolidacji aż do allo-HSCT. W przypadku braku możliwości przeprowadzenia HSCT pacjenci otrzymywali długoterminowe leczenie podtrzymujące IMT w dawce 400–600 mg. Okres obserwacji wynosił od 0,6 do 9,2 lat (mediana 5 lat). Badanie oceniono na 8/9 w skali NOS (Tabela 16; Tabela 17).

W retrospektywnym badaniu obserwacyjnym **Burke 2009a** (typ IIID wg AOTM) oceniano terapię IMT stosowaną przed i po HSCT (przed HSCT w połączeniu z CHT) w porównaniu z całkowitym brakiem terapii IMT lub IMT stosowanym po nawrocie choroby po przeszczepie. Badana próba obejmowała 32 pacjentów z ALL Ph(+) w wieku od 2,8 do 55 lat (mediana – 21,9 roku). IMT stosowano w dawce 400–800 mg/dobę u dorosłych, natomiast u dzieci 240–340 mg/m² p.c. Okres obserwacji wynosił od 0,04 do 4,86 roku (mediana 0,93 roku). Badanie oceniono na 7/9 w skali NOS (Tabela 16; Tabela 17).

W badaniu **Fielding 2013** przedstawiono wyniki porównania terapii złożonej IMT + CHT z historyczną grupą kontrolną, w której pacjenci przyjmowali schematy CHT niezawierające IMT (typ IIIC wg AOTM). W grupie badanej w okresie między 2003 a 2005 rokiem IMT stosowany był po indukcji w dawce 400 mg/dobę przez miesiąc, z możliwością zwiększenia dawki do 600 mg (grupa „późna IMT”), natomiast po 2005 roku IMT stosowany był już od drugiego cyklu indukcji w połączeniu z CHT (grupa „wczesna IMT”). Pacjenci, u których przeprowadzono allo-HSCT, przyjmowali IMT po przeszczepie przez 2 lata, z kolei chorzy niepoddani allo-HSCT kontynuowali terapię IMT w dawce 600 mg/dobę w połączeniu z CHT w fazie konsolidacji i podtrzymania. Grupę kontrolną stanowili pacjenci leczenia CHT przed rokiem 2003. Łącznie w badaniu wzięło udział 441 pacjentów. Mediana wieku wynosiła 42 lata w grupie IMT i 40 lat w grupie CHT. Mediana okresu obserwacji wynosiła 4,75 roku w grupie IMT i 10,4 roku w grupie CHT. Badanie zostało ocenione na 7/9 w skali NOS (Tabela 16; Tabela 17).

W badaniu **Thomas 2004** przedstawiono porównanie skuteczności i bezpieczeństwa IMT dodanego do CHT (CVAD) z historyczną grupą kontrolną, w której stosowano CHT zawierającą schematy CVAD lub VAD (typ IIIC wg AOTM). W grupie badanej IMT przyjmowany był w dawce 400 mg/dobę w dniach 1–14. każdego cyklu intensywnej CHT zawierającej cyklofosfamid, winkrystynę, adriamycynę i deksametazon. Po 8 cyklach CHT kontynuowano leczenie IMT w dawce 600 mg/dobę przez 13 miesięcy. Łącznie w badaniu wzięło udział 101 dorosłych pacjentów. Mediana wieku wynosiła 42, 44 i 47 lat odpowiednio w grupach IMT + CHT, CHT (CVAD) i CHT (VAD). Mediana okresu obserwacji wynosiła 20 miesięcy. Badanie zostało ocenione na 7/9 pkt. w skali NOS (Tabela 16; Tabela 17).

W ramach badania **de Labarthe 2007** wyniki skuteczności i bezpieczeństwa IMT stosowanego z jednym z dwóch schematów CHT (HAM lub DIV) porównano z wynikami z innego badania LALA-94, w którym stosowano zbliżony schemat CHT bez IMT (typ IIIC wg AOTM). Pacjenci z dobrą odpowiedzią na wstępne leczenie kortykosteroidami i pierwszy cykl indukcji kontynuowali terapię indukcyjną bez IMT, a w kolejnych fazach leczenia (tj. począwszy od konsolidacji) przyjmowali IMT w dawce 600 mg w połączeniu z CHT (zawierającą mitoksantron z pośrednią dawką cytarabiny – HAM) aż do HSCT. Pacjenci ze słabą odpowiedzią na wstępne leczenie kortykosteroidami i pierwszy cykl indukcji otrzymywali IMT w dawce 800 mg w kolejnym cyklu indukcji w połączeniu z CHT (zawierającą kombinację winkrystyny z deksametazonem) aż do HSCT. W badaniu wzięło udział 45 pacjentów, których mediana wieku wynosiła 45 lat. Nie przedstawiono informacji dotyczących charakterystyki 198 pacjentów z grupy kontrolnej pochodzącej z innego badania. Mediana okresu obserwacji wynosiła 11 mies. Badanie zostało ocenione na 6/9 punktów w skali NOS (Tabela 16; Tabela 17).

Celem prospektywnego badania obserwacyjnego **Ribera 2010** była ocena skuteczności i bezpieczeństwa intensywnej CHT skojarzonej z IMT z historyczną grupą kontrolną z badania ALL93, w którym pacjenci stosowali taki sam schemat CHT bez IMT. Pacjenci przyjmowali IMT od pierwszego dnia indukcji w dawce 400 mg/dobę aż do HSCT, a następnie przez co najmniej rok do uzyskania całkowitej poprawy hematologicznej. Do badania włączono 30 pacjentów, których mediana wieku wynosiła 44 lata. Mediana okresu obserwacji wynosiła 4,1 roku. Nie przedstawiono informacji

dotyczących charakterystyki grupy kontrolnej. Badanie zostało ocenione na 6/9 punktów w skali NOS (Tabela 16; Tabela 17).

Populacja osób starszych (> 55. r.ż.)

Badanie **Ottmann 2007** zostało zaprojektowane jako randomizowana (typ IIA wg AOTM), niezaślepiena, wieloośrodkowa próba kliniczna. Pacjenci w sposób losowy zostali przydzieleni do grupy stosującej monoterapię IMT w dawce 600 mg na dobę lub do grupy otrzymującej wielolekową CHT (4 tygodnie). W kolejnej fazie leczenia wszyscy pacjenci otrzymywali schemat IMT + CHT. Do badania włączono pacjentów z ALL Ph(+) lub CML w fazie przełomu blastycznego (5% pacjentów) nie kwalifikujących się do allo-HSCT. Łącznie w badaniu wzięło udział 55 pacjentów w wieku od 54 do 79 lat (mediana – 68 lat). Zgodnie z protokołem zakładany czas leczenia IMT wynosił 52 tygodnie w grupie badanej oraz 48 tygodni w grupie kontrolnej. Nie podano informacji na temat długości okresu obserwacji. Badanie zostało ocenione na 1 punkt w skali Jadad (Tabela 16; Tabela 17).

W badaniu **Delannoy 2006** przedstawiono wyniki porównania terapii złożonej IMT + CHT z historyczną grupą kontrolną, w której pacjenci przyjmowali schematy CHT niezawierające IMT (typ IIIC wg AOTM). Pacjenci po zakończeniu fazy indukcji otrzymywali IMT w dawce 600 mg na dobę w skojarzeniu ze steroidem, naprzemiennie z cyklami CHT. W sytuacji uzyskania CR po konsolidacji chorym oferowano leczenie podtrzymujące, składające się z dwóch 2-miesięcznych bloków zawierających IMT. Pacjenci w grupie kontrolnej byli leczeni zgodnie z wcześniejszym protokołem LALAG97, w którym stosowano zbliżone schematy CHT ale bez IMT. Łącznie w badaniu wzięło udział 51 pacjentów. Mediana wieku w grupie badanej była istotnie statystycznie większa niż w grupie kontrolnej (65,8 vs 61,3 roku, $p = 0,0004$). Nie wykazano natomiast innych istotnych różnic w odniesieniu do pozostałych cech scharakteryzowanych wyjściowo. Zgodnie z protokołem zakładany czas leczenia w grupie badanej wynosił 730 dni. Mediana okresu obserwacji wynosiła 64 miesiące. Badanie zostało ocenione na 7/9 punktów w skali NOS.

Populacja dzieci

Badanie **Biondi 2012** zostało zaprojektowane jako randomizowana (typ IIA wg AOTM), niezaślepiena, wieloośrodkowa próba kliniczna. W ramach badania wyodrębniono dwie grupy pacjentów w zależności od odpowiedzi na leczenie indukcyjne: tj. grupę dobrze rokującą – z wczesną odpowiedzią i całkowitą remisją po leczeniu indukcyjnym, oraz grupę źle rokującą – bez wczesnej odpowiedzi lub bez całkowitej remisji. Pacjentów dobrze rokujących przydzielano następnie w sposób losowy do jednego z dwóch ramion: IMT + CHT lub CHT. Z kolei wszyscy pacjenci z grupy źle rokującej otrzymywali IMT + CHT i analizowani byli osobno. IMT podawany był od zakończenia indukcji w dawce 300 mg/m² p.c. w skojarzeniu z CHT podczas fazy post-indukcji (faza IB protokołu), a następnie naprzemiennie z CHT w dalszych fazach leczenia, aż do allo-HSCT. W przypadku braku możliwości wykonania HSCT chorzy kontynuowali leczenie IMT. Łącznie w badaniu wzięło udział 160 pacjentów w wieku 1–18 lat, przy czym do fazy randomizowanej włączono 90 dzieci. Mediana okresu

obserwacji wynosiła 3,1 roku. Badanie zostało ocenione na 3/5 pkt w skali Jadad (Tabela 16; Tabela 17).

W retrospektywnym badaniu obserwacyjnym **Burke 2009b** (typ IIID wg AOTM) przedstawiono porównanie terapii IMT otrzymywanej przed i po HSCT (przed HSCT w połączeniu z CHT), w porównaniu z brakiem IMT przed/po HSCT lub stosowanym wyłącznie po nawrocie choroby po przeszczepie. IMT przyjmowany był w dawce 240–340 mg/m² p.c., przez 3 miesiące przed HSCT oraz przez 8 miesięcy (mediana) po HSCT. Łącznie w badaniu wzięło udział 37 pacjentów. Mediana wieku wynosiła 8,3 roku w grupie IMT + CHT i 6,6 roku w grupie CHT. Mediana okresu obserwacji wynosiła 1,93 roku. Badanie zostało ocenione na 7/9 pkt w skali NOS (Tabela 16; Tabela 17).

W badaniu **Rives 2011** przedstawiono wyniki porównania terapii złożonej IMT + CHT z historyczną grupą kontrolną, w której stosowano schematy CHT niezawierające IMT (typ IIIC wg AOTM). IMT podawano w dawce 260 mg/m² p.c. od 15. dnia indukcji, aż do HSCT. Protokół nie zakładał obowiązkowego leczenia IMT po HSCT, a decyzję odnośnie do ewentualnej kontynuacji IMT po HSCT pozostawiano lekarzowi. W grupie kontrolnej stosowano CHT zgodne z wcześniejszymi protokołami leczenia obowiązującymi w ośrodku przed 2005 rokiem (ALL/SHOP-94 i ALL/SHOP-99). Łącznie w badaniu wzięło udział 43 pacjentów w wieku od 1,2 do 15 lat (mediana – 6,8 roku). Mediana okresu obserwacji wynosiła 39 i 109 miesięcy odpowiednio w grupie IMT + CHT i CHT. Badanie zostało ocenione na 9/9 pkt w skali NOS (Tabela 16; Tabela 17).

W badaniu **Schultz 2009** uwzględniono 160 pacjentów z ALL o bardzo złym rokowaniu, w tym 93 chorych Ph(+) oraz 67 Ph(-) w wieku od roku do 21 lat (mediana wieku chorych z Ph(+) wynosiła 10 lat). Pacjenci z ALL Ph(+) otrzymywali IMT dodany do CHT, natomiast chorzy z ALL Ph(-) przyjmowali terapię CHT i stanowili kontrolę przy ocenie profilu bezpieczeństwa IMT. Pacjenci Ph(+) zostali podzieleni na 5 podgrup, w których stopniowo zwiększano liczbę cykli zawierających IMT (340 mg/m² p.c. na dobę). W podgrupie pierwszej pacjenci stosowali 4 21-dniowe cykle IMT, liczba cykli była zwiększana o 1 w kolejnych podgrupach. W ostatniej podgrupie, uwzględniającej największą liczbę pacjentów, IMT był przyjmowany w sposób ciągły od fazy konsolidacji. Wyniki uzyskane w tej ostatniej podgrupie zostały porównane z wynikami z innych badań (ALinC 14, 15 i 16), w których pacjenci z ALL Ph(+) otrzymywali wyłącznie CHT, i tylko ta grupa została przedstawiona w niniejszej analizie. IMT w podgrupie uwzględnionej w analizie przyjmowany był przez 280 dni przed fazą podtrzymania, rok w fazie podtrzymania oraz przez 24 tygodnie po przeszczepie. W pracy nie podano informacji na temat okresu obserwacji. Badanie zostało ocenione na 6/9 pkt w skali NOS.

Tabela 16.
Charakterystyka wyjściowa pacjentów dla porównania IMT + CHT vs CHT w badaniach włączonych do analizy klinicznej

Badanie	Typ i podtyp wg AOTM	Grupa	N	Wiek [lata]	Zajęcie OUN	WBC [$\times 10^9/L$]	Płytki krwi [$\times 10^9/L$]	Hg [g/dL]	Ocena (pkt)
Populacja dorosłych pacjentów									
Bassan 2010	IIIC	IMT + CHT	59	45 [20,4–66]	7%	21,7 [0,9–294]	41 [3–347]	10,7 [3,7–16,5]	8/9 (NOS)
		CHT	35	49,6 [19,5–65,5]	3%	16,4 [0,8–250]	28 [4–302]	10,3 [6,4–16,5]	
Burke 2009a	IIID	IMT	15	17,8 [4,0–42] ^a	bd	bd	bd	bd	7/9 (NOS)
		non-IMT	17	29,3 [2,8–55,2] ^a	bd	bd	bd	bd	
Fielding 2013	IIIC	IMT + CHT	175	42 [16–64]	2%	21 [0,5–491]	bd	bd	7/9 (NOS)
		CHT (pre-IMT)	266	40 [15–60]	5%	26,8 [1,5–438]	bd	bd	
Thomas 2004	IIIC	IMT + CHT	20	42 [19–75]	15%	20% ^b	35% ^c	65% ^d	7/9 (NOS)
		CHT [VAD]	31	47 [19–73]	0%	48% ^b	48% ^c	45% ^d	
		CHT [CVAD]	50	44 [16–79]	2%	44% ^b	58% ^c	70% ^d	
de Labarthe 2007	IIIC	IMT + CHT	45	45 [16–59]	9%	11,1 [1,1–159]	5,7 [0–133]	bd	6/9 (NOS)
		CHT (LALA-94)	198	bd	bd	bd	bd	bd	
Ribera 2010	IIIC	IMT + CHT	30	44 [8–62]	bd	18 [1–35]	bd	bd	6/9 (NOS)
		CHT (ALL93)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	
Populacja osób starszych (>55. r.ż.)									
Ottmann 2007	IIA	IMT + CHT	28	66 [54–79]	0%	25 [1–350] ^g	36 [3–291] ^h	bd	1/5 (Jadad)
		CHT	27	68 [58–78]	0%	16 [0,7–193] ^g	39 [10–234] ^h	bd	
Delannoy 2006	IIIC	IMT + CHT	30	65,8 [58–78]	3%	15,5 [1,4–116]	63 ^e	56,6 ^f	7/9 (NOS)
		CHT	21	61,3 [56,1–67,1]	0%	15 [2,2–103]	62 ^e	52 ^f	
Populacja dzieci									
Biondi 2012	IIA	IMT + CHT	46	bd	9%	bd	bd	bd	3/5 (Jadad)

Badanie	Typ i podtyp wg AOTM	Grupa	N	Wiek [lata]	Zajęcie OUN	WBC [$\times 10^9/L$]	Płytki krwi [$\times 10^9/L$]	Hg [g/dL]	Ocena (pkt)
		(dobrze rokująca)							
		CHT (dobrze rokująca)	44	bd	9%	bd	bd	bd	
		IMT + CHT (źle rokująca)	70	bd	6%	bd	bd	bd	
Burke 2009b	IIID	IMT	13	8,31 [2,8–16,4]	bd	bd	bd	bd	7/9 (NOS)
		non-IMT	24	6,63 [1,4–13,5]	bd	bd	bd	bd	
Rives 2011	IIIC	IMT + CHT	16	8,7 [1,7–14,5]	6%	46,6 [4,4–266,0]	bd	bd	9/9 (NOS)
		CHT	27	5,1 [1,2–15]	7%	50 [2,8–481,2]	bd	bd	
Schultz 2009	IIIC	IMT + CHT	93	10 [1–21]	bd	27 [1,8–638]	bd	bd	6/9 (NOS)
		CHT	120	bd	bd	bd	bd	bd	

a) Średni wiek w momencie HSCT.

b) Odsetek pacjentów, u których poziom WBC $\geq 30 \times 10^9/L$.

c) Odsetek pacjentów, u których poziom płytek krwi $< 50 \times 10^9/L$.

d) Odsetek pacjentów, u których poziom Hg < 100 g/L.

e) Odsetek pacjentów, u których poziom płytek krwi $< 100 \times 10^9/L$.

f) Odsetek pacjentów, u których poziom Hg < 10 g/dL.

g) Dotyczy 26 i 21 pacjentów odpowiednio w grupie IMT + CHT i CHT.

h) Liczba płytek krwi w momencie diagnozy.

Tabela 17.
Charakterystyka interwencji w badaniach włączonych do analizy klinicznej

Badanie	Mediana OB	Dawka IMT	Schemat stosowania IMT
Populacja dorosłych pacjentów			
Bassan 2010	5 lat	600 mg/dobę	IMT dodawany do każdego cyklu CHT przez kolejne 7 dni od 15. dnia indukcji oraz na 3 dni przed cyklami konsolidacji aż do allo-HSCT, a w przypadku braku możliwości HSCT pacjenci otrzymywali długoterminowe leczenie podtrzymujące IMT 400–600 mg.
Burke 2009a	0,93 roku	240–340 mg/m ² u dzieci; 400–800 mg/dobę	IMT stosowany przed lub po HSCT. W grupie kontrolnej (non-IMT) IMT stosowany tylko w przypadku nawrotu po HSCT.
de Labarthe 2007	11 mies.	600/800 mg/dobę	Pacjenci z dobrą odpowiedzią na indukcję i kontynuowali indukcję bez IMT, następnie IMT w dawce 600 mg w fazie konsolidacji w połączeniu z HAM aż do HSCT. Pacjenci ze słabą odpowiedzią na indukcję otrzymywali IMT w dawce 800 mg w drugim cyklu indukcji w połączeniu z DIV aż do HSCT.
Fielding 2013	4,75 roku/10,4 roku	400 mg/dobę	Pacjenci leczeni w latach 2003–2005 otrzymywali IMT po indukcji w dawce 400 mg/dobę przez miesiąc w monoterapii, z możliwością zwiększenia dawki do 600 mg [grupa „późna IMT”]. Po 2005 r. IMT stosowany był od drugiego cyklu indukcji w połączeniu z CHT [grupa „wczesna IMT”].
Ribera 2010	4,1 roku	400 mg/dobę	IMT stosowany od 1. dnia indukcji aż do HSCT, a następnie przez co najmniej rok do uzyskania całkowitej poprawy hematologicznej.
Thomas 2004	20 mies.	400 mg/dobę	8 cykli indukcyjno-konsolidacyjnych
Populacja osób starszych (>55. lat)			
Ottmann 2007	bd (4 tyg. faza randomizowane)	600 mg/dobę	IMT w monoterapii przez 4 tyg. indukcji w grupie badanej (faza randomizowana), a następnie w kolejnych fazach leczenia w obu grupach w skojarzeniu z CHT.
Delannoy 2006	64 mies.	600 mg/dobę	IMT od konsolidacji podawany w skojarzeniu ze steroidem, naprzemiennie z CHT. Pacjentom uzyskującym CR po konsolidacji oferowano leczenie podtrzymujące, składające się z dwóch 2-miesięcznych bloków zawierających IMT.
Populacja dziecięca			
Biondi 2012	3,1 roku	300 mg/m ² /dobę	IMT podawany przez 126 dni od zakończenia indukcji w skojarzeniu z CHT podczas fazy IB, a następnie naprzemiennie z CHT w dalszych fazach leczenia aż do allo-HSCT. W przypadku braku możliwości wykonania allo-HSCT kontynuowano leczenie IMT.
Burke 2009b	1,93 roku	240–340 mg/m ² /dobę	IMT stosowany przed lub po HSCT. W grupie kontrolnej (non-IMT) IMT stosowany tylko w przypadku nawrotu po HSCT.
Schultz 2009	bd	340 mg/m ² /dobę	IMT podawany od konsolidacji.
Rives 2011	39/109 mies.	260 mg/m ² /dobę	IMT od 15. dnia indukcji aż do HSCT. Protokół nie zakładał obowiązkowego leczenia IMT po HSCT (decyzję pozostawiano lekarzowi).

6.2.2. Nawracająca lub oporna na leczenie ALL Ph(+)

Zidentyfikowano 3 jednoramienne badania obserwacyjne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo IMT u pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie ALL Ph(+) (Ottmann 2002 [81], Wassmann 2004 [82–85] i Wassmann 2005 [86]).

W dwóch badaniach, oprócz pacjentów z nawrotową bądź oporną na leczenie ALL Ph(+), uczestniczyli również chorzy z CML w fazie przełomu blastycznego (Ottmann 2002 i Wassmann 2005). W pracy Ottmann 2002 przeprowadzono oddzielne analizy w zależności od typu białaczki, natomiast w pracy Wassmann 2005 wyniki przedstawiono łącznie (brak danych na temat odsetka pacjentów z CML). Ze względu na fakt, iż przebieg i rokowanie CML z przełomem blastycznym są bardzo zbliżone do ALL Ph(+) wyniki badania Wassmann 2005 zostały uwzględnione w niniejszej analizie. W pracy Wassmann 2005 uwzględniono wyłącznie pacjentów, u których nastąpił nawrót choroby po przeszczepie allo- lub auto-HSCT, a w pozostałych odsetek przeszczepów wynosił 21% i 35% odpowiednio w badaniu Ottmann 2002 i Wassmann 2004. Łącznie w badaniach uwzględniono 143 pacjentów w wieku od 16 do 78 lat, mediana w zależności od badania wynosiła od 48 do 50 lat. Część pacjentów z pracy Ottmann 2002 została uwzględniona również w pracy Wassmann 2004 (Tabela 18).

We wszystkich trzech badaniach IMT stosowany był w monoterapii w dawce 400–600 mg na dobę. W przypadku braku odpowiedzi dawka mogła być zwiększana maksymalnie do 800 mg na dobę. Leczenie było kontynuowane do momentu wystąpienia poważnych działań niepożądanych lub nawrotu choroby. Mediana okresu obserwacji w badaniu Wassmann 2005 wynosiła 8,3 miesiąca, w pozostałych pracach nie podano informacji na temat długości obserwacji. Szczegóły dotyczące sposobu dawkowania przedstawiono poniżej (Tabela 19).

Oceny wiarygodności dokonano przy pomocy skali zaproponowanej przez NICE (Sutcliffe), przeznaczonej do oceny jednoramiennych badań obserwacyjnych. Badania uzyskały 5 (Wassmann 2004) i 6 punktów (Ottmann 2002 i Wassmann 2005) na 8 możliwych.

Szczegółowa charakterystyka badań włączonych do analizy znajduje się w Aneksie (Rozdz. 16.5.2)

Tabela 18.
Charakterystyka wyjściowa pacjentów w badaniach włączonych do analizy klinicznej w populacji pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie ALL Ph(+)

Badanie	Typ i podtyp wg AOTM	N	Wiek ^a [lata]	Mediana czas od diagnozy [mies.]	Mediana WBC [x10 ⁹ /L]	Mediana liczby płytek krwi [x10 ⁹ /L]	Ocena (NICE)
Ottmann 2002	IVB	48	50 [22–78]	8 [2–118]	10 [0,2–195]	32 [1–1715]	6/8
Wassmann 2004	IVB	68	48 [17–76]	7 [2–66]	6,1 [0,2–176]	63 [11–472]	5/8
Wassmann 2005	IVB	27	48 [16–63]	bd	5,8 [3,1–13,2]	157 [41–370]	6/8

Tabela 19.
Charakterystyka interwencji w badaniach włączonych do analizy klinicznej

Badanie	Mediana OB	Dawka IMT	Schemat stosowania IMT
Ottmann 2002	bd	400 lub 600 mg/dobę	W przypadku wystąpienia nawrotu dawka IMT mogła być zwiększona maksymalnie do 400 mg 2x dziennie. Zwiększenie dawki było dopuszczone również u pacjentów, którzy nie osiągnęli odpowiedzi hematologicznej po co najmniej 1 miesiącu terapii.
Wassmann 2004	bd	400 lub 600 mg/dobę	Dawka mogła być zredukowana w przypadku wystąpienia toksyczności niehematologicznej, hematologicznej lub wątrobowej (z 600 mg/dobę do 400 mg/dobę lub z 400 mg/dobę do 300 mg/dobę).
Wassmann 2005	8,3 mies.	400–800 mg/dobę	W przypadku braku odpowiedzi dawka początkowa IMT wynosiła 400 mg/dobę, z możliwością zwiększenia do 600 mg/dobę, a nawet 800 mg/dobę.

7. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ

7.1. Nowo zdiagnozowana ALL Ph(+)

7.1.1. Skuteczność

7.1.1.1. Odpowiedź na leczenie

Populacja dorosłych

W dwóch badaniach dotyczących populacji dorosłych odsetek pacjentów uzyskujących CR po indukcji z wykorzystaniem schematu IMT + CHT wynosił od 77% do 90%, i był istotnie statystycznie wyższy w porównaniu z historyczną grupą kontrolną otrzymującą CHT bez IMT (67% do 70%). W trzecim badaniu (Bassan 2010) dotyczącym populacji dorosłych odsetek pacjentów z CR numerycznie był również wyższy niż w historycznej grupie kontrolnej (92% vs 80,5%), jednakże różnica pomiędzy grupami nie osiągnęła progu istotności statystycznej (Tabela 20). W dwóch badaniach wykazano, że po konsolidacji odsetek pacjentów z CR był również istotnie statystycznie wyższy w grupie IMT + CHT niż w grupie CHT, i to niezależnie od tego, czy terapię IMT rozpoczynano już na etapie indukcji (92% vs 82%, Fielding 2013), czy dopiero w ramach konsolidacji (96% vs 71%, de Labarthe 2007).

W badaniu Thomas 2004 wykazano, że odsetek pacjentów z CR ogółem (po indukcji i konsolidacji) w grupie IMT + CHT (CVAD) wynosił 100%, i był istotnie statystycznie wyższy niż w historycznych grupach kontrolnych stosujących chemioterapię z wykorzystaniem schematów CVAD oraz VAD, w których CR uzyskało odpowiednio 94% oraz 61% pacjentów. W dłuższym okresie obserwacji, który uwzględniał większą liczbę pacjentów, odsetek chorych uzyskujących CR w grupie IMT + CHT wynosił 93%, przy czym w tym przypadku nie przeprowadzono porównania z historyczną grupą kontrolną (Tabela 20).

Populacja osób starszych (> 55 lat)

W randomizowanym badaniu Ottmann 2007, uwzględniającym starszych pacjentów (> 55 lat), IMT stosowany w monoterapii w fazie indukcji w porównaniu z CHT, istotnie statystycznie zwiększał prawdopodobieństwo uzyskania CR (96,3% vs 50,0%). Ponadto wykazano, że w grupie stosującej IMT od indukcji odsetek pacjentów z CR po konsolidacji był numerycznie wyższy niż w grupie chorych rozpoczynających terapię IMT dopiero od fazy konsolidacji, przy czym zaobserwowana różnica była na granicy istotności statystycznej. W innym badaniu (Delannoy 2006) obejmującym pacjentów > 55 lat zaobserwowano, że w grupie stosującej IMT w skojarzeniu ze steroidem naprzemiennie

z CHT od fazy konsolidacji odsetek pacjentów z CR był wyższy w porównaniu z grupą otrzymującą CHT (83% i 33%), a zaobserwowana różnica była znamienna statystycznie (Tabela 20).

Populacja dzieci

W populacji dziecięcej odsetek pacjentów uzyskujących CR w trakcie leczenia niezależnie od jego fazy wynosił 100% (Tabela 20).

Tabela 20.
Odpowiedź na leczenie dla porównania IMT + CHT vs CHT

PK	Badanie	Wiek w latach	OB	IMT	IMT + CHT	CHT	IMT + CHT vs CHT		p	
					n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	NNT [95% CI]		
Populacja dorosłych pacjentów										
INDUKCJA	CR	Bassan 2010	19–66	bd	od IND	49/53 (92) ^a	33/41 (80,5)	1,15 [0,97; 1,36]	0,12 [-0,02; 0,26]	0,08
		Fielding 2013	15–65	4,75/10,4 lat ^b	od IND ^c	135/175 (77)	177/266 (67)	1,16 [1,03; 1,30]	NNT = 10 [6; 46]	0,02
		Ribera 2010	< 65	4,1 roku	od IND	27/30 (90)	bd (70) ^d	ND	ND	0,045
	MoI-CR	Ribera 2010	< 65	4,1 roku	od IND	6/30 (20)	bd	ND	ND	bd
						86% ^e	bd	ND	ND	ND
KONS.	CR	de Labarthe 2007	15–59	11 mies.	od KONS	43/45 (96)	140/198 (71)	1,35 [1,21; 1,51]	NNT = 5 [3; 7]	<0,001
		Fielding 2013	15–65	4,75 lat	od IND	161/175 (92) ^g	219/266 (82) ^g	1,12 [1,04; 1,20]	11 [7; 28]	0,004
	MoI-CR	Ribera 2010	< 65	4,1 roku	od IND	65%	bd	ND	ND	ND
						81% ^e	bd	ND	ND	ND
ODPOWIEDŹ OGÓLNA	CR	Thomas 2004 (CVAD)	16–79	20 mies.	od IND	15/15 (100)	47/50 (94)	1,04 [0,93; 1,17]	0,06 [-0,05; 0,17]	<0,01
		Thomas 2004 (VAD)	16–79	20 mies.	od IND	15/15 (100)	19/31 (61)	1,59 [1,19; 2,13]	NNT = 3 [2; 6]	<0,01
		Thomas 2004	16–79	77 mies	od IND	50/54 (93)	bd	ND	ND	ND
	PR	Thomas 2004 (CVAD)	16–79	20 mies.	od IND	0/15 (0)	0/50 (0)	ND	ND	ND
		Thomas 2004 (VAD)	16–79	20 mies.	od IND	0/15 (0)	4/31 (13)	0,22 [0,01; 3,88]	-0,13 [-0,28; 0,02]	bd
		Thomas 2004	16–79	77 mies	od IND	1/54 (2)	bd	ND	ND	ND

PK	Badanie	Wiek w latach	OB	IMT	IMT + CHT	CHT	IMT + CHT vs CHT		p	
					n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	NNT [95% CI]		
Populacja osób starszych (>55 roku życia)										
INDUKCJA	CR	Ottmann 2007	> 55	4 tyg.	od IND	26/27 (96,3)	13/26 (50,0)	1,93 [1,30; 2,85]	NNT = 3 [2; 4]	0,0001
	CR-PB	Ottmann 2007	> 55	4 tyg.	od IND	23/27 (85,2)	6/26 (23,1)	3,69 [1,80; 7,58]	NNT = 2 [2; 3]	0,008
	CRi	Ottmann 2007	> 55	4 tyg.	od IND	3/27 (11,1)	7/26 (26,9) ^k	0,41 [0,12; 1,43]	-0,16 [-0,37; 0,05]	bd
	PR	Ottmann 2007	> 55	4 tyg.	od IND	1/27 (3,7)	2/26 (7,7)	0,48 [0,05; 4,99]	-0,04 [-0,16; 0,08]	bd
KONS.	CR	Delannoy 2006	> 55	2 mies. ^f	od KONS (IMT + MPD naprzemiennie z CHT)	5/6 (83)	4/12 (33)	2,50 [1,04; 6,01]	NNT = 2 [2; 11]	0,001
		Ottmann 2007 ^l	> 55	1 rok	od IND lub od KONS	28/28 (100) ^l	23/27 (85,2) ^m	1,17 [0,99; 1,39]	NNT = 7 [4; 244]	bd
	Moi-CR	Ottmann 2007	> 55 lat	11,2 mies.	od IND lub od KONS	10/27 (37,0)	11/22 (50,0)	0,74 [0,39; 1,41]	-0,13 [-0,41; 0,15]	NS
Populacja dzieci										
INDUKCJA	CR	Rives 2011 ⁱ	1–15	39 mies. ^j	od IND	16/16 (100)	24/27 (88,9)	1,11 [0,94; 1,31]	0,11 [-0,04; 0,26]	0,237
OGÓLNA	CR	Biondi 2012	1–18	3,1 roku	od KONS	70/70 (100) ^h	ND	ND	ND	ND

Grade: średni

CR-PB – ca kowita odpowiedź z poprawą parametrów krwi obwodowej. a) 6 pacjentów z ramienia IMT + CHT w trakcie indukcji otrzymywało wyłącznie CHT, w analizie zostali włączeni do grupy CHT.

b) OB w grupie IMT + CHT wynosił 4,75 lat, a w grupie CHT 10,4 roku.

c) Część pacjentów (86) otrzymywała IMT po indukcji.

d) Wyniki z badania ALL93.

e) Duża odpowiedź molekularna (*major molecular response*).

f) Dni 36–95 terapii.

g) CR ogółem (*overall CR*), CR uzyskana w dowolnym momencie indukcji/konsolidacji.

h) Grupa słabo rokujących pacjentów po indukcji (*poor-risk*).

i) Cytologiczna odpowiedź.

j) Mediana okresu obserwacji w grupie IMT + CHT.

k) Z uwzględnieniem 1 pacjenta, który uzyskał ca kowita odpowiedź szpiku kostnego, ale dla którego nie było dostępnych danych w odniesieniu do parametrów krwi obwodowej.

l) W grupie IMT pacjenci rozpoczęli leczenie konsolidujące bezpośrednio po indukcji, z kolei w grupie CHT po indukcji otrzymywali IMT w monoterapii przez 4 tyg.

m) Pacjenci w trakcie indukcji stosowali IMT w monoterapii, a od konsolidacji IMT + CHT.

n) Pacjenci w trakcie indukcji stosowali CHT, a od konsolidacji IMT + CHT.

7.1.1.2. Przeżycie wolne od choroby

W badaniach włączonych do analizy klinicznej raportowano przeżycie wolne od choroby (DFS), przeżycie wolne od nawrotu (RFS) oraz przeżycie wolne od zdarzeń (EFS).

Populacja dorosłych

W badaniu Bassan 2010 w grupie chorych otrzymujących IMT mediana DFS była istotnie statystycznie dłuższa w porównaniu z grupą kontrolną (18 mies. vs 9,6 mies.; $p = 0,044$), wyższy był również odsetek pacjentów uzyskujących DFS po 5 latach (39% vs 25%; $p = 0,044$). W innym badaniu obejmującym zbliżoną pod względem wiekowym grupę odsetek pacjentów uzyskujących DFS w grupie IMT + CHT był również wyższy niż w ramieniu kontrolnym (CHT) zarówno po 18 mies., jak również w dłuższym, 4-letnim okresie obserwacji (Tabela 21). Ponadto, odsetek pacjentów z DFS dla porównania IMT + CHT vs CHT raportowano w dwóch innych badaniach, jednakże nie podano informacji odnośnie do istotności statystycznej obserwowanych różnic. W jednym badaniu w grupie IMT + CHT odsetek pacjentów z DFS po 2 latach wynosił 84% (Thomas 2004), natomiast w drugiej pracy (Ribera 2010) po 4 latach DFS był obecny u 30% (Tabela 23).

W badaniu Fielding 2013 raportowano estymowane wartości RFS oraz EFS dla 4-letniego okresu, które w grupie IMT + CHT oszacowano odpowiednio na 50% i 33%. Wartości te w obu przypadkach były istotnie statystycznie wyższe w porównaniu z grupą kontrolną, w której wynosiły 33% i 18%. W przypadku pacjentów stosujących IMT przed/po HSCT (Burke 2009a) wartość RFS dla okresu 2 lat była wyższa niż w grupie kontrolnej, aczkolwiek różnica pomiędzy grupami nie osiągnęła progu znamienności statystycznej (Tabela 23).

Populacja osób starszych (>55 roku życia)

W badaniu Ottmann 2007 u pacjentów > 55 lat mediana DFS w grupie stosującej IMT od fazy indukcji nie różniła się istotnie statystycznie od wartości uzyskanej w grupie stosującej IMT od fazy konsolidacji (Tabela 21), zbliżone były również odsetki pacjentów, którzy uzyskali DFS po 18 mies. (Tabela 23). Czas trwania remisji u starszych pacjentów (> 55 lat) stosujących IMT od indukcji był nieco krótszy w porównaniu z grupą pacjentów stosujących IMT od konsolidacji, aczkolwiek różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie (Tabela 22).

W pracy Delannoy 2006 mediana RFS w grupie IMT + CHT była istotnie statystycznie dłuższa niż w ramieniu CHT (20,1 mies. vs 4,2 mies.). W grupie leczonej IMT wyższy był również odsetek pacjentów uzyskujących DFS po roku terapii (58% vs 11%; $p = 0,0003$) (Tabela 23).

Populacja dzieci

W dwóch badaniach (Schultz 2009, Rives 2011) stwierdzono, że EFS w grupie leczonej IMT wynosił około 80% i był istotnie statystycznie dłuższy niż w grupie kontrolnej, w której wahał się od 29,6% do 40,9%. Dane dotyczące odsetka dzieci z DFS raportowano w 2 badaniach, w zależności od badania

oraz okresu obserwacji odsetek DFS wynosił od 62% do 81% w grupie IMT + CHT oraz 53% do 65% w grupie kontrolnej, przy czym w żadnym przypadku różnice pomiędzy grupami odnośnie do DFS nie osiągnęły progu istotności statystycznej (Tabela 23).

Tabela 21.
Mediana przeżycia wolnego od choroby dla porównania IMT + CHT vs CHT [mies.]

PK	Badanie	Wiek w latach	OB	IMT	IMT + CHT		CHT		p
					N	Mediana	N	Mediana	
Populacja dorosłych pacjentów									
DFS	Bassan 2010	19–66	bd	od IND	54	18 ^a	28	9,6 ^a	0,044
	R bera 2010	< 65	4,1 roku	od IND	30	18	bd	bd	ND
Populacja osób starszych (>55 lat)									
DFS	Ottmann 2007	> 55	11,2 mies.	od IND lub od KONS	28	13,7 ^b	27	14,5 ^c	NS
RFS	Delannoy 2006 ^d	> 55	24 mies.	od KONS (IMT + MPD naprzemiennie z CHT)	30	20,1	21	4,2	0,0003

Grade: średni

a) W grupie IMT + CHT 1,5 roku, w grupie CHT 0,8 roku;

b) W fazie indukcji IMT stosowany w monoterapii, a od konsolidacji w skojarzeniu z CHT.

c) Pacjenci w fazie indukcji otrzymywali CHT, a od fazy konsolidacji IMT + CHT.

d) RFS (*relapse-free survival*).

Tabela 22.
Czas trwania remisji dla porównania IMT vs CHT [mies.]

Badanie	OB	IMT	IMT (IND)		CHT (IND)		p
			N	Mediana	N	Mediana	
Ottmann 2007	11,2 mies.	od IND lub od KONS	28	16,8a	27	19,9b	NS

Grade: średni

a) W fazie indukcji IMT stosowany w monoterapii, a od konsolidacji w skojarzeniu z CHT.

b) Pacjenci w fazie indukcji otrzymywali CHT, a od fazy konsolidacji IMT + CHT.

Tabela 23.
Przeżycie wolne od choroby w określonych punktach czasowych dla porównania IMT + CHT vs CHT [%]

PK	Badanie	Wiek w latach	OB	IMT	IMT + CHT		CHT		IMT + CHT vs CHT	p	Punkt czasowy
					N	% [95% CI]	N	% [95% CI]	HR/OR [95% CI]		
Populacja dorosłych pacjentów											
DFS	de Labarthe 2007	15–59	11 mies.	od KONS	45	51 [29; 69]	198	31 [24; 39]	bd	0,02	18 mies.
			3,86 roku	od KONS	43	43 [27; 58] ^b	103	20 [14; 28] ^b	bd	0,002	4 lata
	Thomas 2004 (CVAD)	16–79	20 mies.	od IND	20	84	47	29	bd	bd	2 lata ^c
	Thomas 2004 (VAD)	16–79	20 mies.	od IND	20	84	19	13	bd	bd	2 lata ^c
	Ribera 2010	< 65	4,1 roku	od IND	30	30 [16; 45] ^d	37	4	bd	bd	4 lata
	Bassan 2010	19–66	bd	od IND	54	39 [26; 52]	28	25 [8; 37]	bd	0,044	5 lat
EFS	Fielding 2013	15–65	4,75 roku	od IND	175	33 [26; 40]	266	18 [13; 22]	OR=1,54 [1,25; 1,92]	0,0001	4 lata
RFS	Burke 2009a	3–55	0,93 roku	przed/po HSCT	15	67	17 ^e	35	HR=0,58 [0,12; 2,90]	0,12	2 lata
	Fielding 2013	15–65	4,75 roku	od IND	175	50 [41; 58]	266	33 [26; 41]	OR=1,69 [1,27; 2,17]	0,0003	4 lata
Populacja osób starszych (>55 roku życia)											
DFS	Delannoy 2006	> 55	24 mies.	od KONS (IMT + MPD naprzemiennie z CHT)	30	58	21	11	bd	0,0003	1 rok
	Ottmann 2007	> 55	11,2 mies.	od IND (w monoterapii) lub od KONS	28	29,5 (9,2) ^{a, k}	27	34,6 (11,8) ^{a, l}	bd	NS	18 mies.
Populacja dzieci											
DFS	Biondi 2012	1–18	3,1 roku	od KONS	46	72,9 [56,1; 84,1]	44	61,7 [45,0; 74,7]	HR = 0,63 [0,28; 1,41]	0,24	4 lata
					46	81,2 [30,7; 96,4]	44	65,4 [30,4; 86,0]			
	Burke 2009b	1–16	1,93 roku	przed/po HSCT	13	62	24 ^f	53	bd	0,99	3 lata

PK	Badanie	Wiek w latach	OB	IMT	IMT + CHT		CHT		IMT + CHT vs CHT	p	Punkt czasowy
					N	% [95% CI]	N	% [95% CI]	HR/OR [95% CI]		
EFS	Biondi 2012	1–18	3,1 roku	od KONS	70 ^a	53,5 [40,4; 65,0]	ND	ND	ND	ND	4 lata
	Rives 2011	1–15	39 mies. ^h	od IND	16	78,7 (11) ^a	27	29,6 (9) ^a	bd	0,01	3 lata
			65 mies. ^h	od IND	16	81,3 (10) ^a	27	29,6 (8) ^a	bd	0,0035	5 lat
	Schultz 2009	1–21	bd	od KONS	44	80,5 [64,5; 89,8]	120	35,0 (4,4) ^{a, i}	bd	<0,0001	3 lata
bd			od KONS	44	80,5 [64,5; 89,8]	267	40,9 [36,5; 46,3] ^j	bd	bd	3 lata	

a) W badaniu nie sprecyzowano, jakiej miary rozrzutu użyto.

b) Pacjenci w CR.

c) 104 tyg.

d) Dla okresu 4,1 roku.

e) 11 pacjentów nigdy nie otrzymało IMT, natomiast 6 otrzymało IMT w przypadku nawrotu po HSCT;

f) 1 pacjent otrzymywał IMT z powodu nawrotu po HSCT.

g) Grupa słabo rokujących pacjentów po indukcji (poor-risk).

h) Mediana okresu obserwacji w grupie IMT + CHT;

i) Porównanie z historyczną grupą kontrolną z badania POG.

j) Porównanie z historyczną grupą kontrolną, dla 2-letniego punktu czasowego.

k) W fazie indukcji IMT stosowany w monoterapii, a od konsolidacji w skojarzeniu z CHT.

l) Pacjenci w fazie indukcji otrzymywali CHT, a od fazy konsolidacji IMT + CHT.

7.1.1.3. Przeżycie całkowite

Populacja dorosłych

Dane dotyczące mediany przeżycia całkowitego zaprezentowano w dwóch badaniach dotyczących populacji dorosłych pacjentów. W pracy Bassan 2010 mediana OS u pacjentów otrzymujących IMT + CHT była istotnie statystycznie dłuższa w porównaniu z grupą kontrolną (37,2 vs 13,2 mies.; $p = 0,009$). W drugim badaniu mediana OS w grupie IMT + CHT wynosiła 20,4 mies., natomiast nie podano wyniku dla grupy stosującej CHT (Tabela 21).

Dane dotyczące odsetka całkowitych przeżyć oceniano w 7 badaniach w różnych okresach obserwacji trwających od 18 miesięcy do 5 lat. W grupie leczonej IMT odsetek przeżyć całkowitych był istotnie statystycznie dłuższy niż w grupie kontrolnej we wszystkich analizowanych okresach obserwacji, w tym również po 5 latach (38% vs 23%; $p = 0,009$). Jedynie w badaniu Burke 2009, w którym część pacjentów stosowała IMT przed HSCT, część przed oraz po HSCT, a część wyłącznie po HSCT, nie uzyskano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami odnośnie do odsetka przeżyć 2-letnich ($HR=0,92$ [0,18; 4,56]), co jednak może być związane z małą liczebnością próby (Tabela 25).

Populacja osób starszych (> 55 roku życia)

W badaniu Delannoy 2006 u pacjentów > 55 lat mediana OS wśród pacjentów otrzymujących IMT wynosiła 23,2 mies. w porównaniu z 11,2 mies. w ramieniu CHT, a obserwowana różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie ($p = 0,004$). W tym samym badaniu w grupie IMT wyższy był również odsetek przeżyć całkowitych (66% i 43%) po roku terapii (Tabela 24, Tabela 25).

W badaniu Ottmann 2007 w grupie stosującej IMT od fazy indukcji mediana OS była numerycznie większa niż w grupie otrzymującej w tej fazie CHT (23,5 vs 12,3 mies.), analogiczną zależność obserwowano również w odniesieniu do odsetka przeżyć całkowitych po 18 mies. od rozpoczęcia terapii. Jednakże w żadnym przypadku zaobserwowana różnica nie osiągnęła progu istotności statystycznej (Tabela 24, Tabela 25).

Populacja dzieci

W żadnym z badań dotyczących populacji dziecięcej nie raportowano mediany OS. W badaniu Rives 2011 w grupie stosującej IMT od indukcji odsetek przeżyć całkowitych był istotnie statystycznie większy niż w grupie CHT zarówno po 3 latach (86,5% vs 63,4%), jak również po 5 latach (87,5% vs 30,8%). W pracy Biondi 2012 rozpoczęcie terapii IMT od konsolidacji po 4 latach terapii pozwalało uzyskać 85% przeżyć całkowitych w subpopulacji cechującej się dobrym rokowaniem po zakończeniu fazy indukcji, natomiast w podgrupie słabo rokującej 4-letnie przeżycie całkowite odnotowano u 63% chorych. W przypadku dobrze rokujących pacjentów OS po 4 latach nie różnił się istotnie statystycznie pomiędzy grupą otrzymującą schemat IMT + CHT a grupą CHT. Dla grupy słabiej rokującej nie było danych umożliwiających porównanie.

W badaniu Burke 2009, w którym część pacjentów stosowała IMT przed HSCT, część przed oraz po HSCT, a część wyłącznie po HSCT, odsetek 3-letnich przeżyć całkowitych wynosił niespełna 60%, bez istotnych różnic pomiędzy grupą IMT + CHT oraz grupą CHT (Tabela 25).

Tabela 24.
Przeżycie całkowite dla porównania IMT + CHT vs CHT [mies.]

Badanie	Wiek w latach	OB	IMT	IMT + CHT		CHT		p
				N	Mediana	N	Mediana	
Populacja dorosłych pacjentów								
Bassan 2010	19–66	bd	od IND	59	37,2 ^a	35	13,2 ^a	0,009
Ribera 2010	< 65	4,1 roku	od IND	30	20,4	bd	bd	ND
Populacja osób starszych (>55 roku życia)								
Delannoy 2006	> 55	24 mies.	od KONS (IMT + MPD naprzemiennie z CHT)	30	23,2	21	11,2	0,004
Ottmann 2007	> 55	11,2 mies.	od IND (w monoterapii) lub od KONS	28	23,5 ^b	27	12,3 ^c	NS

Grade: średni

a) w grupie IMT + CHT 3,1 rok, w grupie CHT 1,1 roku.

b) W fazie indukcji IMT stosowany w monoterapii, a od konsolidacji w skojarzeniu z CHT.

c) Pacjenci w fazie indukcji otrzymywali CHT, a od fazy konsolidacji IMT + CHT.

Tabela 25.
Przeżycie całkowite w określonych punktach czasowych dla porównania IMT + CHT vs CHT [%]

Badanie	Wiek w latach	OB	IMT	IMT + CHT		CHT		IMT + CHT vs CHT	p	Punkt czasowy
				N	% [95% CI]	N	% [95% CI]	HR/OR [95% CI]		
Populacja dorosłych pacjentów										
de Labarthe 2007	15–59	11 mies.	od KONS	45	65 [43; 81]	198	39 [32; 46]	bd	0,05	18 mies.
Burke 2009a	3–55	0,93 roku	przed/po HSCT	15	61	17	41	HR=0,92 [0,18; 4,56]	0,19	2 lata
Thomas 2004 (CVAD)	16–79	20 mies.	od IND	20	64	47	32	bd	bd	2 lata ^b
Thomas 2004 (VAD)	16–79	20 mies.	od IND	20	64	19	13	bd	bd	2 lata ^b
Thomas 2004 (CVAD)	16–79	77 mies.	od IND	54	54	bd	15	bd	0,001	3 lata
de Labarthe 2007	15–59	3,86 roku	od KONS	43	52 [36; 66] ^c	103	20 [14; 26] ^c	bd	0,0001	4 lata
Fielding 2013	15–65	4,75 roku	od IND	175	38 [31; 45]	266	22 [17; 27]	OR=1,49 [1,20; 1,89]	0,0003	4 lata
Ribera 2010	< 65	4,1 roku	od IND	30	30 [15; 45] ^d	37	10	bd	IS	4 lata
Bassan 2010	19–66	bd	od IND	59	38 [19; 57]	35	23 [8; 34]	HR = 0,57 [0,33; 0,97]	0,009	5 lat
Populacja osób starszych (>55 roku życia)										
Delannoy 2006	> 55	24 mies.	od KONS (IMT + MPD naprzemiennie z CHT)	30	66 [49; 83]	21	43 [24; 62]	bd	0,004	1 rok
Ottmann 2007	> 55	11,2 mies.	od IND (w monoterapii) lub od KONS	28	57,2 (10) ^{a, g}	27	41 (10,6) ^{a, h}	bd	NS	18 mies.
Populacja dzieci										
Burke 2009b	1–16	1,93 roku	przed/po HSCT	13	59	24	58	bd	0,80	3 lata
Biondi 2012	1–18	3,1 roku	od KONS	46	85,1 [69,6; 93,1]	44	72,9 [53,9; 85,0]	0,59 [0,21; 1,65]	0,37	4 lata
				70 ^e	63,5 [50,2; 74,2]	ND	ND	ND	ND	4 lata
Rives 2011	1–15	49 mies. ^f	od IND	16	86,5 (9) ^a	27	34,6 (9) ^a	bd	<0,01	3 lata
		65 mies. ^f	od IND	16	87,5 (8) ^a	27	30,8 (9) ^a	bd	0,0017	5 lat

Grade: średni

a) W badaniu nie sprecyzowano, jakiej miary rozrzutu użyto; b) 104 tyg.; c) pacjenci w CR; d) dla okresu 4,1 roku; e) grupa słabo rokujących pacjentów po indukcji (poor-risk); f) mediana okresu obserwacji w grupie IMT + CHT; g) w fazie indukcji IMT stosowany w monoterapii, a od konsolidacji w skojarzeniu z CHT; h) pacjenci w fazie indukcji otrzymywali CHT, a od fazy konsolidacji IMT + CHT.

7.1.2. Bezpieczeństwo

7.1.2.1. Działania niepożądane

Spośród badań włączonych do analizy klinicznej, w dwóch raportowano dane w odniesieniu do SAE, natomiast w żadnym nie podano informacji w odniesieniu do występowania działań niepożądanych ogółem. W badaniu Ottmann 2007 liczba zdarzeń SAE występujących w trakcie stosowania IMT w monoterapii w fazie indukcji była istotnie statystycznie mniejsza niż podczas stosowanej w tej samej fazie CHT (Tabela 26).

W większości badań włączonych do analizy klinicznej raportowano działania niepożądane występujące podczas stosowania IMT + CHT w stopniu 3. i/lub 4. Jedynie w 2 pracach przedstawiono wyniki pozwalające na porównanie IMT stosowanego w skojarzeniu z CHT z samą CHT (Bassan 2010 i Burke 2009), przy czym w jednym z badań raportowano AE w stopniu ≥ 2 . W badaniach tych IMT w skojarzeniu z CHT był dobrze tolerowany, a częstość obserwowanych zdarzeń, takich jak: gorączka, infekcje bakteryjne, infekcje grzybicze, posocznica, zapalenie płuc, kardiotoxycywność, zaburzenia układu pokarmowego, koagulacja, ostre GVHD oraz toksycywność niehematologiczna ogółem, nie różniła się istotnie statystycznie od ich częstości w grupie pacjentów stosujących CHT.

W pozostałych pracach wyniki analizy bezpieczeństwa przedstawiono wyłącznie dla grupy pacjentów stosujących IMT w połączeniu z CHT bez przeprowadzenia analizy porównawczej z grupą stosującą CHT. Obserwowane zdarzenia niepożądane stanowią zatem wypadkową dwóch terapii IMT oraz CHT.

W badaniu Ribera 2010 raportowano występowanie AE w stopniu 3. i 4. w podziale na poszczególne fazy leczenia. Do najczęstszych AE obserwowanych w trakcie leczenia IMT + CHT należały zaburzenia hematologiczne. Neutropenia w stopniu 4. w trakcie indukcji występowała u 77%–100% pacjentów w zależności od intensywności CHT oraz u 34%–62% chorych w trakcie konsolidacji. Trombocytopenia w stopniu 4. w trakcie indukcji występowała u 25%–78% pacjentów i u 38% chorych w trakcie konsolidacji (C1).

Do raportowanych w badaniach zaburzeń niehematologicznych w stopniu 3. i/lub 4. występujących w trakcie terapii IMT + CHT należały: infekcje (m.in. bakteryjne, grzybicze, wirusowe, posocznica, zapalenie płuc czy infekcje związane z cewnikiem), zaburzenia układu krążenia (arytmia, kardiotoxycywność, nadciśnienie tętnicze, zakrzepica żył głębokich, zatrzymanie płynów), zaburzenia neurologiczne i nerwowo-mięśniowe (ból głowy, ból kości, ból mięśni, neuropatia obwodowa, zmęczenie, złamania), zaburzenia w układzie pokarmowym (biegunka, krwotok, niedrożność, nudności, wymioty, refluks, zaparcia, zapalenie błon śluzowych, zapalenie jamy ustnej), zaburzenia w funkcjonowaniu wątroby (wzrost aktywności enzymów wątrobowych, wzrost poziomu bilirubiny), brak równowagi elektrolitycznej, hipofibrynogemia, wysięk do opłucnej.

Szczegółowe działania niepożądane w stopniu 3. i/lub 4. raportowane w badaniach włączonych do analizy klinicznej przedstawiono w Aneksie (Rozdz. 16.6.1.1).

Tabela 26.
Ciężkie działania niepożądane badaniach dla porównania IMT + CHT vs CHT

Badanie	OB	IMT + CHT	CHT	IMT vs CHT		p
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	
Populacja osób starszych (>55 roku życia)						
Ottmann 2007	4 tyg.	12 ^a	46 ^a	ND	ND	0,0001
Populacja dzieci						
Biondi 2012	3,1 roku	16/58 (28)	10/31 (32)	0,86 [0,44; 1,65]	-0,05 [-0,25; 0,15]	0,64
		24/70 (34) ^b	ND	ND	ND	ND

Grade: średni

a) Liczba zdarzeń.

b) Grupa słabo rokujących pacjentów po indukcji (*poor-risk*).

7.2. Nawracająca lub oporna na leczenie ALL Ph(+)

7.2.1. Skuteczność

7.2.1.1. Odpowiedź na leczenie

W analizowanych seriach przypadków całkowitą odpowiedź (CR) uzyskało od 19% do 30% pacjentów przyjmujących IMT, z kolei całkowitą odpowiedź ocenianą w szpiku kostnym (CMR) od 10% do 33% chorych. W badaniu Ottmann 2002 trwałą CR (utrzymującą się przez co najmniej 3 miesiące) uzyskało 6% pacjentów, natomiast żaden pacjent nie uzyskał trwałej CMR. Częściową odpowiedź odnotowano u 9% do 31% pacjentów (Tabela 27).

Tabela 27.
Odpowiedź na leczenie

Punkt końcowy	Badanie	OB	n/N (%)
CR	Ottmann 2002 ^a	24 tyg.	9/48 (19)
			3/48 (6) ^b
	Wassmann 2002	bd	8/30 (27)
	Wassmann 2004	bd	20/68 (30)
CMR	Ottmann 2002 ^a	24 tyg.	5/48 (10)
			0/48 (0) ^b
	Wassmann 2002	bd	10/30 (33)
	Wassmann 2004	bd	19/68 (29)
CCR	Ottmann 2002	24 tyg.	8/48 (17)
	Wassmann 2004	bd	26/31 (84) ^c
Mol-CR	Wassmann 2005	8,3 mies.	14/27 (52)
PR	Ottmann 2002 ^a	24 tyg.	15/48 (31)
			10/48 (21) ^b
	Wassmann 2002	bd	2/22 (9) ^d
	Wassmann 2004 ^e	bd	7/68 (11)

Grade: niski

a) Najlepsza odpowiedź (ang. *best overall response*) w trakcie całej terapii.

b) Odpowiedź trwała.

c) U pacjentów z CR (CR lub CMR).

d) W grupie pacjentów, którzy następnie poddani zostali HSCT.

e) Część pacjentów z badania Wassmann 2004 uwzględnionych jest również w badaniu Wassmann 2002.

7.2.1.2. Przeżycie wolne od progresji / choroby

W badaniu Wassmann 2005 w podgrupie pacjentów uzyskujących odpowiedź molekularną na wczesnym etapie leczenia IMT 91% pacjentów było wolnych od choroby po roku terapii oraz 54,5% po 2 latach (Tabela 29), a mediana DFS wyniosła w tej subpopulacji 28,6 miesiąca. Z kolei u pacjentów

z wcześniej stwierdzoną obecnością choroby resztkowej mediana DFS wynosiła zaledwie 3,6 miesiąca (Tabela 28).

W pozostałych badaniach oceniano odsetek pacjentów z PFS po 6 mies., który mieścił się w granicach 12%–22,8% (Tabela 29).

Mediana czasu do progresji u pacjentów stosujących IMT w analizowanych badaniach mieściła się w przedziale od 2 do 2,3 mies. (Tabela 30). W pracy Wassmann 2004 stwierdzono, że mediana TTP była dłuższa u pacjentów ze stwierdzoną CHR w porównaniu z grupą uzyskującą CMR (5,4 i 2,9 mies., $p = 0,07$), jak również z grupą uzyskującą PR (5,4 mies. i 1,7 mies., $p < 0,0001$).

W badaniu Wassman 2005 w podgrupie pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź molekularną na wczesnym etapie leczenia IMT mediana TTP wyniosła 28,6 mies., z kolei u pacjentów, u których stwierdzono obecność choroby resztkowej, mediana TTP wyniosła 3,6 mies.

Tabela 28.
Przeżycie wolne od choroby [mies.]

Badanie	OB	N	Mediana [95%CI]	p
Wassmann 2005	8,3 mies.	14 ^a	28,6	ND
		13 ^b	3,6	ND

Grade: niski

a) Pacjenci którzy uzyskali wczesną odpowiedź molekularną.

b) Pacjenci ze stwierdzoną chorobą resztkową (MRD).

Tabela 29.
Przeżycie wolne od progresji / choroby w określonych punktach czasowych [%]

Badanie	OB	N	%	Punkt czasowy
PFS				
Ottmann 2002	24 tyg.	48	12 [2; 22] ^b	6 mies.
Wassmann 2004	bd	68	22,8 (5,8) ^b	6 mies.
DFS				
Wassmann 2005	8,3 mies.	14 ^c	54,5 (21) ^b	2 lata
		14 ^c	91 (9) ^b	1 rok
		13 ^d	8 (7) ^b	13 mies.

Grade: niski

a) % [95 CI].

b) W badaniu nie sprecyzowano, jakiej miary rozrzutu użyto.

c) Pacjenci, którzy uzyskali wczesną odpowiedź molekularną.

d) Pacjenci ze stwierdzoną MRD.

Tabela 30.
Czas do progresji [mies.]

Badanie	OB	N	Mediana [95%CI]
Ottmann 2002	24 tyg.	48	2,2 [1,8; 2,8]
Wassmann 2005	8,3 mies.	14 ^a	28,6
		13 ^b	3,6 (0,9–6,6) ^c
Wassmann 2002	bd	16 ^d	2,3 (0,43–6,13) ^{c,e}
Wassmann 2004 ^f	bd	68	2 (0,1–14,9) ^c

Grade: niski

a) Pacjenci, którzy uzyskali wczesną odpowiedź molekularną.

b) Pacjenci ze stwierdzoną MRD.

c) Mediana (zakres).

d) Pacjenci z odpowiedzią na leczenie, z wyłączeniem odpowiedzi częściowej.

e) W publikacji podano w dniach 70 (13–184).

f) Część pacjentów z badania Wassmann 2004 uwzględnionych jest również w badaniu Wassmann 2002.

7.2.1.3. Przeżycie całkowite

W zależności od badania mediana OS u pacjentów stosujących IMT wynosiła od 4,9 do 6,2 mies. (Tabela 31). Ponadto, w badaniu Wassmann 2005 u pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź molekularną na wczesnym etapie leczenia IMT, przeżycie całkowite wynosiło 100% po roku oraz 80% po 2 latach. Z kolei w grupie chorych ze stwierdzoną obecnością choroby resztkowej po 13 miesiącach pozostało przy życiu tylko 23% chorych (Tabela 32).

W innym badaniu (Wassmann 2004) po 12 miesiącach przeżycia całkowite wyniosło 33,3%, a po 18 miesiącach zmalało do 22,6% (Tabela 32).

Tabela 31.
Mediana przeżycia całkowitego [mies.]

Badanie	OB	N	Mediana [95%CI]
Ottmann 2002	24 tyg.	48	4,9 [4,1; 7,1]
Wassmann 2004	bd	68	6,2 (0,8–33,7)

Grade: niski.

Tabela 32.
Przeżycie całkowite w określonych punktach czasowych [%]

Badanie	OB	N	%	Punkt czasowy
Ottmann 2002	24 tyg.	48	40 [25; 54] ^a	6 mies.
		14 ^b	80 (18) ^d	2 lata
Wassmann 2005	8,3 mies.	14 ^b	100	1 rok
		13 ^c	23 (13) ^d	13 mies.
Wassmann 2004	bd	68	33,3 (5,8) ^d	12 mies.
	bd	68	22,6 (5,4) ^d	18 mies.

Grade: niski

a) % [95% CI]; b) Pacjenci, którzy uzyskali wczesną odpowiedź molekularną; c) Pacjenci ze stwierdzoną MRD; d) W badaniu nie sprecyzowano jakiej miary rozrzutu użyto.

7.2.2. Bezpieczeństwo

7.2.2.1. Działania niepożądane

Spośród badań włączonych do analizy klinicznej, tylko w jednej pracy raportowano dane odnośnie do wystąpienia działań niepożądanych ogółem, które odnotowano u 16% chorych stosujących IMT (Tabela 33).

W trakcie terapii IMT raportowano głównie występowanie zaburzeń hematologicznych. Do hematologicznych nieprawidłowości, raportowanych w stopniu 3. i/lub 4. wg kryteriów NCI/NIH należały: neutropenia, leukocytopenia, trombocytopenia, anemia. Do niehematologicznych działań niepożądanych w stopniu 3. i/lub 4. należały: nudności, obrzęk kończyny dolnej, obrzęk wokół oczu, wysypka, wzrost aktywności enzymów wątrobowych oraz wzrost poziomu bilirubiny.

Szczegółowe działania niepożądane w stopniu 3. i/lub 4. przedstawiono w Aneksie (Rozdz. 16.6.1).

Tabela 33.
Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do działań niepożądanych ogółem

Badanie	OB	n/N (%)
Ottmann 2002 ^a	24 tyg.	9/56 (16)

Grade: niski

a) AE związane z leczeniem (*treatment related AE*).

8. ALERTY BEZPIECZEŃSTWA

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania IMT, opublikowanych na stronach internetowych:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejskiej Agencji Leków (EMA),
- Agencji Rejestracji Leków i Produktów Spożywczych Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA),
- brytyjskiej Agencji Regulacyjnej ds. Leków i Produktów Medycznych (MHRA).

W toku przeszukania na stronach FDA i MHRA odnaleziono komunikat firmy Novartis z dnia 19 października 2006 r. skierowany do pracowników ochrony zdrowia, zawierający informację na temat kardiotoksyczności produktu Gleevec (Imatinib) u pacjentów z CML. [87, 88] Firma wystosowała komunikat, po publikacji artykułu Kerkela 2006, w którym autorzy raportują wystąpienie ciężkiej zastoinowej niewydolności serca oraz lewokomorowej niewydolności serca u 10 pacjentów leczonych IMT. [89]

Firma Novartis informuje, iż w badaniu RCT w populacji pacjentów z CML Ph(+) sporadycznie obserwowano epizody związane z zastoinową niewydolnością serca oraz lewokomorową niewydolnością serca. U większości pacjentów zgłaszających zdarzenia sercowe stwierdzono współwystępowanie innych czynników ryzyka, takich jak inne schorzenia, zaawansowany wiek oraz wcześniejsze incydenty sercowe. W związku z tym w ChPL dodano ostrzeżenie, o konieczności monitorowania pacjentów z chorobami serca lub czynnikami ryzyka niewydolności serca, a pacjenta z objawami niewydolności serca należy zdiagnozować i odpowiednio leczyć. [87, 88]

9. WYNIKI OPRACOWAŃ WTÓRNYCH

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej i innych źródeł odnaleziono jeden przegląd systematyczny oraz jedną pracę będącą opracowaniem wtórnym (nie spełniającym kryteria systematyczności) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii IMT w populacji dorosłych pacjentów z ALL Ph(+).

Najważniejsze informacje dotyczące metodyki, populacji docelowej, a także wniosków wyciągniętych przez autorów wspomnianych przeglądów systematycznych zaprezentowano zbiorczo w tabeli poniżej (Tabela 34).

Tabela 34.
Charakterystyka zidentyfikowanych opracowań wtórnych

Opracowanie	Populacja	OB	Źródła informacji med. (data przeszukania)	Interwencja	Liczba badań	Liczba pacjentów	Główne wnioski
Walker 2008 [90]	Dorośli pacjenci z nowo zdiagnozowaną, nawracającą lub oporną na leczenie ALL Ph(+)	bd	MEDLINE, EMBASE, Cochrane Database of Systematic Reviews and Cochrane Central Register of Controlled Trials, ASCO, ASH, NCI, NIH, National guideline Clearinghouse, CMA Infobase (2008)	IMT + CHT (w fazie indukcji, konsolidacji, podtrzymania) z lub bez HSCT, IMT w monoterapii (w fazie indukcji, konsolidacji, podtrzymania), IMT + PDN	20	1364	IMT może być stosowany u wszystkich pacjentów z ALL Ph(+). Wyniki badania RCT wykazały znacznie wyższy odsetek pacjentów z CR w grupie przyjmującej IMT w fazie indukcji w porównaniu z grupą CHT (96,3% vs 50,0%, p = 0,0001). Ponadto badania z grupą kontrolną wykazały poprawę w odniesieniu do CR, DFS, RFS i OS w grupie przyjmującej IMT w połączeniu z CHT w porównaniu z CHT. Toksyczność IMT w odniesieniu do nie-hematologicznych działań niepożądanych stopnia 3/4 wg kryteriów NCI/NIH, była istotnie statystycznie mniejsza w porównaniu z CHT stosowanych w fazie indukcji.
London New Drugs Group 2009 [91]	Dorośli pacjenci z nowo zdiagnozowaną, nawracającą lub oporną ALL Ph(+)	bd	EMBASE, MEDLINE, ASCO, EMEA, NeLM (bd)	IMT w monoterapii, IMT + CHT z lub bez HSCT	10 ^a	735 ^a	IMT ma pozytywny wpływ na odpowiedź cytogenetyczną i molekularną, IMT wykazuje przewagę w stosunku do CHT w odniesieniu do OS i nawrotów choroby. Ograniczone dowody wskazują, że w przypadku pacjentów z nowo zdiagnozowaną ALL Ph(+) stosujących IMT z terapię skojarzoną z CHT więcej chorych będzie mogło otrzymać przeszczep szpiku kostnego. Nie jest możliwe by określić optymalną dawkę oraz czas trwania leczenia IMT u pacjentów nowo zdiagnozowanych, z nawracającą lub oporną na leczenie ALL Ph(+).

OB – okres obserwacji.

a) Brak możliwości określenia dokładnej liczby badań/pacjentów włączonych do opracowania.

10. WNIOSKI KOŃCOWE

10.1. Skuteczność

Skuteczność w populacji pacjentów z nowo zdiagnozowaną ALL Ph(+)

Wyniki badań włączonych do analizy wykazały, że imatynib w połączeniu z chemioterapią jest skuteczną opcją terapeutyczną w leczeniu pacjentów z nowo zdiagnozowaną ALL Ph(+).

W grupie dorosłych pacjentów stosowanie imatynibu z chemioterapią w porównaniu z samą chemioterapią istotnie statystycznie zwiększa odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź całkowitą zarówno w trakcie indukcji, jak również w fazie konsolidacji. Ponadto, leczenie schematem zawierającym imatynib i chemioterapię wydłuża przeżycia wolne od choroby, jak również zwiększa odsetek pacjentów wolnych od choroby w okresie 5 lat oraz wolnych od nawrotu w okresie 4 lat. Dodanie imatynibu do chemioterapii wpływa też na wydłużenie mediany przeżycia całkowitego oraz zwiększenie 5-letnich przeżyć.

W populacji osób powyżej 55 lat imatynib dodany do chemioterapii istotnie statystycznie zwiększa odsetek odpowiedzi całkowitych w trakcie indukcji oraz konsolidacji, wydłuża medianę przeżycia wolnego od nawrotów, odsetek rocznych przeżyć wolnych od choroby oraz wpływa na poprawę rocznego przeżycia całkowitego.

W populacji dzieci wykazano, iż stosowanie terapii złożonej z imatynibu i chemioterapii istotnie statystycznie zwiększa odsetek 5-letnich przeżyć wolnych od zdarzeń, jak również odsetek 5-letnich przeżyć całkowitych.

Skuteczność w populacji pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie ALL Ph(+)

Efektywność kliniczna imatynibu u pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie ALL Ph(+) oceniana była wyłącznie w badaniach bez grupy kontrolnej, w związku z czym przeprowadzenie analizy porównawczej nie było możliwe. Wyniki uzyskane na podstawie serii przypadków wskazują, że w tej populacji monoterapia imatynibem przyczynia się do uzyskania całkowitej odpowiedzi hematologicznej u 19–30% pacjentów oraz całkowitej odpowiedzi szpikowej u 10–33% chorych. W dostępnych badaniach mediana czasu do progresji choroby wynosiła około 2,0 miesiące, odsetek przeżyć wolnych od progresji po 6 miesiącach mieścił się w przedziale 12–23%, a całkowite przeżycie po roku terapii wynosiło 33,3%. W przypadku pacjentów uzyskujących wczesną odpowiedź molekularną efekty leczenia IMT były znacznie korzystniejsze: mediana czasu do progresji choroby wynosiła 28,6 mies., odsetek pacjentów wolnych od choroby po 2 latach terapii wynosił 54,5%, natomiast odsetek 2-letnich przeżyć oszacowano na 80%.

10.2. Bezpieczeństwo

W analizie bezpieczeństwa stwierdzono, że imatynib jest lekiem stosunkowo dobrze tolerowanym. Liczba ciężkich zdarzeń niepożądanych była istotnie statystycznie mniejsza w trakcie monoterapii imatynibem w porównaniu z grupą stosującą chemioterapię. W większości badań włączonych do analizy klinicznej raportowano działania niepożądane w stopniu 3. i/lub 4. Częstość obserwowanych działań niepożądanych w trakcie terapii złożonej z imatynibu i chemioterapii była podobna jak w grupie chemioterapii w odniesieniu do takich działań niepożądanych, jak: gorączka, infekcje bakteryjne, infekcje grzybicze, posocznica, zapalenie płuc, kardiotoxyczność, zaburzenia układu pokarmowego, koagulacja, ostre GVHD oraz toksyczność niehematologiczna ogółem.

W trakcie stosowania imatynibu w monoterapii u pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie ALL Ph(+) raportowano występowanie zaburzeń hematologicznych, takich jak: neutropenia, leukocytopenia, trombocytopenia, anemia, a także zaburzeń niehematologicznych: nudności, obrzęk kończyny dolnej, obrzęk wokół oczu, wysypka, wzrost aktywności enzymów wątrobowych oraz wzrost poziomu bilirubiny.

11. OGRANICZENIA

Uzyskane wyniki oraz przedstawione wnioski należy interpretować, mając na uwadze istnienie ograniczeń, które napotkano podczas opracowywania analizy klinicznej:

1. W populacji pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie ALL Ph(+) dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej terapii pochodzą z nierandomizowanych badań bez grupy kontrolnej, zatem dla tej populacji nie ma danych umożliwiających ocenę porównawczą.
2. W populacji pacjentów nowo zdiagnozowanych dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej terapii w większości pochodzą z badań z historyczną grupą kontrolną.
3. Znaczna niejednorodność włączonych do analizy badań przede wszystkim w odniesieniu do zastosowanej CHT zarówno stosowanej w skojarzeniu z IMT, jak i z CHT w grupach kontrolnych.
4. Brak możliwości przeprowadzenia kumulacji ilościowej, gdyż włączone badania cechowały się znacznym stopniem niejednorodności w zakresie metodyki (badania RCT i nRCT, badania retrospektywne i prospektywne, grupy kontrolne historyczne z tego samego badania lub z innych badań, charakterystyki populacji, definicji punktów końcowych oraz różny sposób prezentacji wyników).
5. W większości badań brak danych porównawczych w odniesieniu do analizy bezpieczeństwa.

12. DYSKUSJA

Analiza kliniczna dotyczyła oceny skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa imatynibu stosowanego u pacjentów z ALL Ph(+), zarówno nowo zdiagnozowanych, jak również z nawrotową lub oporną na leczenie ALL Ph(+). Przedmiotem oceny był imatynib podawany doustnie, u pacjentów z nowo rozpoznaną ALL Ph(+) w połączeniu z CHT w fazie indukcji, konsolidacji i leczenia podtrzymującego, natomiast u pacjentów z nawracającą lub oporną na leczenie ALL Ph(+) stosowany w monoterapii.

Zgodnie z wytycznymi AOTM [29] analizę kliniczną poprzedzono systematycznym przeglądem literatury. Zidentyfikowano 15 badań, z których 2 stanowiły randomizowane próby kliniczne, pozostałe były badaniami obserwacyjnymi z historyczną grupą kontrolną. Badania randomizowane były ograniczone do ściśle wyselekcjonowanych wskazań klinicznych. W jednym fazie randomizowana obejmowała wyłącznie 4-tygodniowy okres leczenia indukcyjnego, po którym wszyscy chorzy przechodzili do kolejnego etapu leczenia zawierającego IMT w połączeniu z CHT. Drugie badanie (Biondi 2012) obejmowało populację dzieci z ALL Ph(+), w którym randomizacji do grupy IMT + CHT lub CHT poddawani byli wyłącznie pacjenci dobrze rokujący (z wczesną odpowiedzią na leczenie indukcyjne). Ostatecznie wnioskowanie o skuteczności IMT w tej populacji zostało w dużej mierze oparte o wyniki badań obserwacyjnych z historyczną grupą kontrolną, aczkolwiek z uwagi na charakter choroby i jednoznaczne dane o skuteczności IMT z badań nierandomizowanych, projektowanie badań z randomizacją byłoby nieetyczne. Z uwagi na znaczny stopień heterogeniczności pomiędzy badaniami, głównie w zakresie stosowanych schematów leczenia, nie przeprowadzono kumulacji wyników. W populacji pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie ALL Ph(+) dane dotyczące skuteczności IMT dostępne są wyłącznie z opisu serii przypadków. Warto jednak zwrócić uwagę, że aktualnie IMT stanowi terapię z wyboru w nowo zdiagnozowanej ALL Ph(+), zatem jego stosowanie w przypadku wystąpienia nawrotu choroby po leczeniu należy do rzadkości. [2, 12]

W analizie klinicznej wykazano, iż IMT w połączeniu z CHT w porównaniu ze schematami CHT nie zawierającymi IMT w populacji dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowaną ALL Ph(+), przyczynia się do zwiększenia odsetka pacjentów uzyskujących odpowiedź całkowitą (CR) zarówno w trakcie indukcji, konsolidacji oraz niezależnie od fazy leczenia. Odsetek pacjentów uzyskujących CR po indukcji z wykorzystaniem schematu IMT + CHT wynosił od 77% do 90%, i był istotnie statystycznie wyższy w porównaniu z historyczną grupą kontrolną otrzymującą CHT bez IMT (67% do 70%). Po konsolidacji odsetek pacjentów z CR był również istotnie statystycznie wyższy w grupie IMT + CHT niż w grupie CHT, i to niezależnie od tego, czy terapię IMT rozpoczynano już na etapie indukcji (92% vs 82%), czy dopiero w ramach konsolidacji (96% vs 71%). Uzyskanie całkowitej remisji pozwala na przeprowadzenie allo-HSCT będącym standardem postępowania w leczeniu ALL Ph(+) i pozwalającym na całkowite wyleczenie. [2] W badaniach uwzględnionych w analizie odsetki wykonanych HSCT u pacjentów z CR po leczeniu indukcyjnym w grupie IMT + CHT były wyższe (od

30% do 78%) niż w przypadku stosowania samej CHT (16%–54%). W badaniach Fielding 2013 oraz Thomas 2004 wykazano istotne statystycznie zwiększenie prawdopodobieństwa przeprowadzenia HSCT w grupie przyjmującej IMT w połączeniu z CHT w porównaniu z grupą badaną przyjmującą wyłącznie CHT¹. Ponadto, leczenie schematem IMT + CHT przyczyniło się do wydłużenia mediany przeżycia wolnego od choroby (DFS), która w badaniu Bassan 2010 w grupie IMT + CHT wynosiła 18 miesięcy w porównaniu z 9,6 miesiąca w grupie CHT ($p = 0,044$). W tym samym badaniu wykazano istotne statystycznie zwiększenie prawdopodobieństwa uzyskania DFS po 5 latach leczenia schematem IMT + CHT w porównaniu z CHT (39% vs 25%, $p = 0,044$). Powyższe wyniki wskazują, iż dodanie IMT do schematów terapeutycznych przyczyniło się do istotnego postępu w leczeniu chorych z ALL Ph(+) w porównaniu z okresem przed wprowadzeniem IMT. Niemniej najistotniejsze jest wykazanie, że terapia zawierająca IMT w istotny sposób zwiększa szansę na przeżycie. Wyniki badań uwzględnionych w niniejszej analizie wskazują, że dodanie IMT do CHT wpływa na wydłużenie mediany OS w porównaniu ze schematem CHT (37,2 mies. vs 13,2 mies.; $p = 0,009$, Bassan 2010), jednocześnie w grupie leczonej schematem IMT + CHT odsetek 5-letnich przeżyć wynosił 38%, natomiast w grupie kontrolnej 23% ($p = 0,009$, Bassan 2010).

Wiek pacjentów z ALL Ph(+) stanowi ważny czynnik rokowniczy. W przypadku starszych chorych, powyżej 55 lat, często nie jest możliwe zastosowanie wysokodawkowej CHT z allo-HSCT, a co za tym idzie zmniejsza się u nich szansa na całkowite wyzdrowienie. Dodanie TKI do CHT o zmniejszonym dawkowaniu może poprawić rokowanie u tych pacjentów w porównaniu ze stosowaniem samej CHT. Zidentyfikowano dwa badania przeprowadzone w populacji starszych dorosłych powyżej 55 lat (Ottmann 2007 i Delannoy 2006). Wyniki badania Ottmann 2007 wskazują, że monoterapia IMT w fazie indukcji w porównaniu z CHT istotnie statystycznie zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania CR (96,3% vs 50,0%, $p = 0,0001$). Podobnie w drugim badaniu (Delannoy 2006) zaobserwowano, że w grupie stosującej IMT w skojarzeniu ze steroidem naprzemiennie z CHT od fazy konsolidacji odsetek pacjentów z CR był wyższy w porównaniu z grupą otrzymującą CHT (83% i 33%, $p = 0,001$). Zwiększenie prawdopodobieństwa uzyskania CR w populacji pacjentów leczonych schematem zawierającym IMT przekłada się na wydłużenie mediany przeżycia całkowitego z 11,2 mies. w przypadku stosowania CHT do 23,2 mies. po zastosowaniu schematu złożonego z CHT i IMT ($p = 0,004$, Delannoy 2006).

Skuteczność terapii składającej się z IMT i CHT została potwierdzona również w populacji pediatrycznej z ALL PH(+). W badaniach włączonych do analizy odsetek pacjentów uzyskujących CR w trakcie leczenia, niezależnie od jego fazy, wynosił 100%. Istotne statystycznie różnice pomiędzy IMT + CHT a CHT na korzyść terapii zawierającej IMT obserwowane były również w odniesieniu do przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS), jak również przeżycia całkowitego, które w 5-letnim horyzoncie czasowym wynosiło 87,5% i 30,8%, odpowiednio w grupie IMT + CHT i CHT ($p = 0,0017$).

Dowody naukowe dla populacji z nawracającą lub oporną na leczenie ALL Ph(+) są uboższe. Analiza została oparta na 3 badaniach obserwacyjnych bez grupy kontrolnej, które w chwili obecnej stanowią

¹ Na podstawie obliczeń własnych.

najlepsze dostępne dowody naukowe. W badaniach wzięli udział dorośli pacjenci w wieku od 16 do 78 lat. W jednej z prac (Wassmann 2005) uwzględniono wyłącznie chorych, u których nawrót choroby nastąpił po przeszczepie, w pozostałych pracach przeszczep był przeprowadzony u 21% i 35% pacjentów. W analizowanych badaniach wykazano, że IMT stosowany w monoterapii nawracającej lub odpornej na leczenie ALL Ph(+) przyczynia się do uzyskania całkowitej remisji hematologicznej oraz całkowitej remisji szpikowej u odpowiednio 19%–30% i 10%–33% chorych. Mediana czasu do progresji choroby (TTP) mieściła się w zakresie od 2,0 do 2,3 mies., z kolei przeżycie wolne od progresji po 6 mies. wynosiło 12%–22,8%. Przeżycie całkowite po roku wynosiło 33,3%. Istotny wpływ na OS ma uzyskanie wczesnej odpowiedzi na leczenie. W przypadku pacjentów uzyskujących wczesną odpowiedź molekularną OS po roku wynosiło 100%, natomiast po 2 latach 80%. Należy jednak podkreślić, że w praktyce klinicznej terapię IMT rozpoczyna się od zastosowania IMT w połączeniu z CHT, natomiast u pacjentów z nawrotem choroby po terapii I linii (opartej na IMT) leczeniem z wyboru jest dazatynib. [2, 12]

Imatynib jest lekiem stosunkowo dobrze tolerowanym. Liczba ciężkich zdarzeń niepożądanych w trakcie monoterapii IMT była mniejsza niż u pacjentów stosujących CHT (Ottmann 2007). W dwóch badaniach (Bassan 2010, Burke 2009), w których przedstawiono wyniki porównania profilu bezpieczeństwa schematu IMT + CHT z tą samą CHT, ale bez IMT, częstość obserwowanych zdarzeń była podobna w obu grupach. W pozostałych badaniach wyniki analizy bezpieczeństwa przedstawiono wyłącznie dla grupy pacjentów stosujących IMT w połączeniu z CHT bez przeprowadzenia analizy porównawczej z grupą stosującą CHT. Obserwowane zdarzenia niepożądane stanowią zatem wypadkową dwóch terapii IMT oraz CHT, co nie daje podstaw do wnioskowania o profilu bezpieczeństwa IMT.

Wśród ograniczeń niniejszej analizy należy wymienić znaczną niejednorodność włączonych badań, przede wszystkim w odniesieniu do zastosowanej w poszczególnych pracach CHT. Heterogeniczność poszczególnych badań uniemożliwia przeprowadzenie kumulacji ilościowej. Różny sposób prezentacji wyników oraz brak przedziałów ufności dla większości punktów końcowych uniemożliwia również ocenę siły dowodów naukowych w skali GRADE. Zgodnie z tą klasyfikacją wyniki badań obserwacyjnych otrzymują wyjściowo niską ocenę w skali GRADE, przy czym możliwe jest podniesienie tej oceny w przypadku, gdy różnica w efektach terapii jest wysoka. Wobec dużej różnicy w sile interwencji obserwowanej w dostępnych badaniach oraz biorąc pod uwagę spójne wyniki większości (choć nie wszystkich) prac, wydaje się, że siłę dowodów można określić jako średnią, jeśli chodzi o wnioski dotyczące leczenia nowo zdiagnozowanej ALL Ph(+), natomiast niską w przypadku populacji z nawracającą lub oporną na leczenie ALL Ph(+).

13. BIBLIOGRAFIA

1. Gajewski P. *Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych*. Kraków 2013.
2. Krzakowski M, Warzocha K. *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych -2013 r. Tom II. Tom 2*. Gdańsk 2013.
3. Bene MC, Castoldi G, Knapp W, i in. Proposals for the immunological classification of acute leukemias. European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL). *Leukemia*. 1995; 9(10):1783–1786.
4. Europejska Sieć Białaczkowa. Zespół roboczy 6, Ostra białaczka limfoblastyczna. Informacja dla dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną. Styczeń 2006. http://www.leukemia-net.org/content/e77/e4342/e4343/e4417/infoboxContent4841/ALL_bruchure_polish.pdf (12.12.2013).
5. Giebel S, Piątkowska-Jakubas B, Adamczyk-Cioch M, i in. Leczenie chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną z obecnością chromosomu Filadelfia. *Hematologia*. 2011; 2(1):33–41.
6. Acute Lymphoblastic Leukemia. Orphanet. <https://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-ALL.pdf> (12.12.2013).
7. Krajowy Rejestr Nowotworów. <http://85.128.14.124/krn/> (12.12.2013).
8. Seferyńska I, Orłowska E, Ejduk A, i in. Epidemiology of acute leukemia in adults in Poland in 2004-2006. *Postępy Nauk Medycznych*. 2007; 7-8:268–247.
9. Wytyczne NCCN. Acute Lymphoblastic Leukemia. Version 2.2013.
10. National Cancer Institute. Adult Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment (PDQ®). Bethesda, MD. <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/adultALL/HealthProfessional/page5> (12.12.2013).
11. Kyrz-Krzemień S, Giebel S. Postępy w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dorosłych. *Acta Haematologica Polonica*. 2008; 39(4):631–638.
12. Protokół leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej u dorosłych PALG ALL6. Polska Grupa ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych. 2012.
13. Wytyczne Pan Birmingham NHS. Guideline for the management of acute lymphoblastic leukaemia (all) in adults. 2011. http://www.birminghamcancer.nhs.uk/uploads/document_file/document/4dd389ee358e98267b00095c/guideline_for_the_management_of_acute_lymphoblastic_leukaemia__all__version_2_0.pdf (27.12.2013).
14. USTAWA z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. *Dziennik Ustaw*. (122):1–71.
15. USTAWA z dnia 11 października 2013 r. o zmianie ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych oraz niektórych innych ustaw (poz. 1290). *Dziennik Ustaw* <http://dokumenty.rcl.gov.pl/D2013000129001.pdf>.
16. Rekomendacja 6/2011 Prezesa AOTM w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Filadelfia (ALL Ph+) przy wykorzystaniu produktu leczniczego Glivec (imatynib)” rozumianego jako świadczenia wchodzące w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej. http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-10-2011-Glivec_ALL/RP_06_2011_Glivec_Filadelfia.pdf (16.12.2013).
17. Rekomendacja nr 91/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 19 grudnia 2011 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej lub zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „podanie dasatynibu we wskazanym leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Philadelphia w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii”. http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-111-2011-Dasatynib_bialaczka/RP_91_2011_Dasatynib_bialaczka.pdf (20.12.2013).
18. Terapeutyczne Programy Zdrowotne 2012. Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej. http://www.google.pl/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0CCwQFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.nfz-krakow.pl%2FUserFiles%2FLeczenie%2520w%2520ramach%2520chemioterapii%2520niestandardowej2012.doc&ei=imnBUu2EOMbm4QT_i4HQBQ&usq=AFQjCNFvHXWOYUMB2JtwaXqOlsUq5tVONA&bvm=bv.58187178,d.bGE.
19. OBWIESZCZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 23 grudnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1

- stycznia 2014r. Ministerstwo Zdrowia
<http://www2.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=m111111&ms=&ml=pl&mi=&mx=0&mt=&my=&ma=033091>.
20. Rekomendacja finansowa HAS w sprawie finansowania preparatu Glivec (imatinib). 2007. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-11/glivec_ct_4005.pdf (16.12.2013).
 21. Rekomendacja PBAC w sprawie finansowania imatynibu. July 2007. <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2007-07/2007-07-pbac-outcomes-positive-recommendations.pdf> (16.12.2013).
 22. PBAC. Public Summary Document. Glivec (imatinib). July 2007. [http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/003817DCE5A5D93CCA257BF0001E71FB/\\$File/Imatinib%20_ALL_%20Glivec%20PSD%206.2%20Novartis%20FINAL.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/003817DCE5A5D93CCA257BF0001E71FB/$File/Imatinib%20_ALL_%20Glivec%20PSD%206.2%20Novartis%20FINAL.pdf) (17.12.2013).
 23. Rekomendacja finansowa NHS Scotland w sprawie finansowania preparatu Glivec (imatinib). 2007. http://www.scottishmedicines.org.uk/files/imatinib_Glivec__PH_ALL_Mono_Non_Submission_FINAL_Nov_2007_for_website.pdf (16.12.2013).
 24. Rekomendacja finansowa NHS Scotland w sprawie finansowania preparatu Glivec (imatinib). November 2007. http://www.scottishmedicines.org.uk/files/Microsoft_Word_-_imatinib_Glivec__PH_ALL_CH_Non_Submission_FINAL_Nov_2007_for_web.pdf (16.12.2013).
 25. Rekomendacja finansowa NHS Scotland w sprawie finansowania preparatu Glivec (imatinib). 2013. http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/imatinib_Glivec_Non_Submission_FINAL_Sept_2013_website.pdf (16.12.2013).
 26. Rekomendacja finansowa HAS w sprawie finansowania preparatu Sprycel (dasatinib). 2007. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-03/sprycel_ct_4070.pdf (16.12.2013).
 27. Rekomendacja finansowa NHS Scotland w sprawie finansowania preparatu Sprycel (dasatinib). 2007. http://www.scottishmedicines.org.uk/files/dasatinib_Sprycel__ALL_FINAL_April_2007_for_website.pdf (16.12.2013).
 28. Rekomendacja finansowa PBAC w sprawie finansowania preparatu Glivec (imatinib). 2009. http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2009-03/positive_recommendations.pdf (16.12.2013).
 29. AOTM. Wytoczne oceny technologii medycznych. 2009. http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytoczne_hta/2009/Wytoczne_HTA_pl_MS_29052009.pdf (22.1.2014).
 30. ChPL Tassigna (nilotinib). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000798/WC500034394.pdf (27.12.2013).
 31. ChPL Imatinib Glivec (Imatynib). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000406/WC500022207.pdf (18.12.2013).
 32. Guideline on Evaluation of Anticancer Medicinal Products in Man. EMA/CHMP/205/95/Rev.4. 2012. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137128.pdf (27.12.2013).
 33. ChPL Meaxin (imatynib). http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/IB/charakterystyka/2013-04-24_Meaxin_SmPC_V001_clean.pdf (30.12.2013).
 34. Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 12 kwietnia 2013r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. <http://dziennikmz.mz.gov.pl/actdetails.html;jsessionid=C2DFF759A9E9FE84EAA43F73A138E52E?year=2013&act=15>.
 35. BIL - Leki w Polsce - Szukaj leku. <http://www.bil.aptek.pl/servlet/leki/search> (31.12.2013).
 36. ChPL Asparaginase Medac (asparaginaza). <http://onkologia-online.pl/upload/1/34/Asparaginase.pdf> (18.12.2013).
 37. ChPL Endoxan (cyklofosamid). http://onkologia-online.pl/upload/1/118/ENDOXAN_PROSZEK_1G.pdf (18.12.2013).
 38. ChPL Methotrexat-Ebewe (Metotreksat). http://onkologia-online.pl/upload/1/233/Methotrexat-Ebewe_10.pdf (18.12.2013).
 39. ChPL Cytosar (Cytarabina). http://www.pfizer.com.pl/pacjent/drug_pdf/214 (18.12.2013).
 40. ChPL Cytarabine Kabi (cytarabina). http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/dcp/charakterystyka/2012-12-06_CytarabineKabiChPL_18.10.2012.pdf (30.12.2013).
 41. ChPL Alexan (cytarabina). <http://onkologia-online.pl/upload/1/12/Alexan.pdf> (30.12.2013).
 42. WHOCC - ATC/DDD Index. Daunorubicyna. http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=L01DB02 (15.1.2014).
 43. ChPL. Daunorubicyna (EMC). <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/26175/SPC> (15.1.2014).
 44. Zarządzenie Nr 41/2013/DGL - Zarządzenia Prezesa - Biuletyn Informacji Publicznej NFZ - Narodowy Fundusz Zdrowia. <http://www.nfz.gov.pl/new/?katnr=3&dzialnr=12&artnr=5617> (15.1.2014).

45. Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products. Daunorubicine. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm> (15.1.2014).
46. ChPL Etoposid_Ebewe (etopozyd). http://onkologia-online.pl/upload/1/126/Etoposid_Ebewe.pdf (18.12.2013).
47. ChPL Vincristine Teva (winkrystyna). http://onkologia-online.pl/upload/1/392/Vincristine_Teva.pdf (18.12.2013).
48. ChPL Vincristin-Richter (winkrytyna). <http://onkologia-online.pl/upload/1/391/Vincristin-Richter.PDF> (18.12.2013).
49. Wells GA, Shea B, O'Connell D, i in. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp (25.11.2013).
50. Sutcliffe A. Quality of case series form. In: Preoperative tests: the use of routine preoperative tests for elective surgery guideline. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/10919/29075/29075.pdf> (28.11.2013).
51. Bassan R, Rossi G, Pogliani EM, i in. Chemotherapy-Phased Imatinib Pulses Improve Long-Term Outcome of Adult Patients With Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia: Northern Italy Leukemia Group Protocol 09/00. *Journal of Clinical Oncology*. 2010; 28(22):3644–3652.
52. Bassan R, Rossi G, Pogliani EM, i in. Short Chemotherapy-Phased Imatinib (IM) Pulses Improve Long-Term Outcome of Adult Patient with Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia (Ph+ALL). *Blood*. 2009; 114(22):Abstract 2029.
53. Burke MJ, Trotz B, Luo X, i in. Allo-hematopoietic cell transplantation for Ph chromosome-positive ALL: impact of imatinib on relapse and survival. *Bone Marrow Transplantation*. 2009; 43(2):107–113.
54. De Labarthe A, Rousselot P, Huguët-Rigal F, i in. Imatinib combined with induction or consolidation chemotherapy in patients with de novo Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: results of the GRAAPH-2003 study. *Blood*. 2007; 109(4):1408–1413.
55. Tanguy-Schmidt A, Rousselot P, Chalandon Y, i in. Long-term follow-up of the imatinib GRAAPH-2003 study in newly diagnosed patients with de novo Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: a GRAALL study. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2013; 19(1):150–155.
56. Tanguy-Schmidt A, de Labarthe A, Rousselot P, i in. Long-Term Results of the Imatinib GRAAPH-2003 Study in Newly-Diagnosed Patients with De Novo Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia. *Blood*. 2009; 114(22):Abstract 3080.
57. Delannoy A, Delabesse E, Lhéritier V, i in. Imatinib and methylprednisolone alternated with chemotherapy improve the outcome of elderly patients with Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia: results of the GRAALL AFR09 study. *Leukemia*. 2006; 20(9):1526–1532.
58. Delannoy A, Delabesse E, Lheritier V, i in. The long-term outcome of elderly patients with philadelphia-positive acute lymphoblastic Leukemia (ph+all) in the imatinib era. *Haematologica*. 2009; 94:30–31.
59. Fielding AK, Rowe JM, Buck G, i in. UKALLXII/ECOG2993: addition of imatinib to a standard treatment regimen enhances long-term outcomes in Philadelphia positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2013;
60. Ribera J-M, Oriol A, Gonzalez M, i in. Concurrent intensive chemotherapy and imatinib before and after stem cell transplantation in newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. Final results of the CSTIBES02 trial. *Haematologica*. 2010; 95(1):87–95.
61. Ribera J-M, Oriol A, Gonzalez M, i in. Treatment of Philadelphia Chromosome (Ph)-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) with Concurrent Chemotherapy and Imatinib Mesylate. *Blood*. 2004; 104:Abstract 4483.
62. Thomas DA, Faderl S, Cortes J, i in. Treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphocytic leukemia with hyper-CVAD and imatinib mesylate. *Blood*. 2004; 103(12):4396–4407.
63. Thomas D., Faderl S, Cortes J. Update of the Hyper-CVAD and Imatinib mesylate regimen in Philadelphia (Ph) positive acute lymphocytic leukemia (ALL). *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. 2004; 104:2738.
64. Thomas D., O'Brien S, Faderl S, i in. Long-term outcome after hyper-CVAD and imatinib (IM) for de novo or minimally treated Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph-ALL). *Journal of Clinical Oncology ASCO*. 2010; 28(15):6506.
65. Ottmann OG, Wassmann B, Pfeifer H, i in. Imatinib compared with chemotherapy as front-line treatment of elderly patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ALL). *Cancer*. 2007; 109(10):2068–2076.
66. Wassmann B, Gökbuget N, Scheuring UJ, i in. A randomized multicenter open label phase II study to determine the safety and efficacy of induction therapy with imatinib (Glivec, formerly STI571) in comparison with standard induction chemotherapy in elderly (>55 years) patients with Philadelphia chromosome-positive (Ph+/BCR-ABL+) acute lymphoblastic leukemia (ALL) (CSTI571ADE 10). *Annals of Hematology*. 2003; 82(11):716–720.
67. Ottmann OG, Wassmann B, Gokbuget N, i in. A randomized phase II study comparing imatinib with chemotherapy as induction therapy in elderly patients with newly diagnosed philadelphia-positive acute lymphoid leukemias (PH+ALL) [abstract]. *Hematology Journal*. 2004; 5:112.

68. Ottmann OG, Wassmann B, Gokbuget N, i in. Imatinib monotherapy versus chemotherapy as induction followed by Imatinib plus chemotherapy in elderly patients (> 55 y) with Philadelphia-positive acute lymphoid leukemias: A randomized phase II study. *Onkologie*. 2003; 26:84.
69. Pfeifer H, Ottmann OG, Goekbuget N, i in. A Randomized Phase II Study of Single-Agent Imatinib Versus Chemotherapy Therapy in Elderly Patients with Philadelphia-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia (Ph+ALL) Including Analysis of Resistance Patterns. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. 2005; (106):519.
70. Biondi A, Schrappe M, De Lorenzo P, i in. Imatinib after induction for treatment of children and adolescents with Philadelphia-chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia (EsPhALL): a randomised, open-label, intergroup study. *The lancet oncology*. 2012; 13(9):936–945.
71. Biondi A, Schrappe M, Di Lorenzo P, i in. Efficacy and Safety of Imatinib on Top of BFM-Like Chemotherapy in Pediatric Patients with Ph+/BCR-ABL+ Acute Lymphoblastic Leukemia (Ph+ALL). the EsPhALL Study. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. 2011;118.
72. Cazzaniga G, Schrappe M, De Lorenzo P, i in. Role of MRD in Ph+ Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia Patients Treated with and without Tiro sine Kinase Inhibitor in the EsPhALL Study. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. 2012; 120(21):_____ Abstract 1467.
73. Burke MJ, Cao Q, Trotz B, i in. Allogeneic hematopoietic cell transplantation (allogeneic HCT) for treatment of pediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Pediatric blood & cancer*. 2009; 53(7):1289–1294.
74. Burke M, Trotz B, Cao Q, i in. Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation (Allo-HCT) for Treatment of Pediatric Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL). *Blood*. 2009; 114(22):Abstract 3377.
75. Schultz KR, Bowman WP, Aledo A, i in. Improved early event-free survival with imatinib in Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: a children's oncology group study. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009; 27(31):5175–5181.
76. Carroll A, Heerema NA, Devidas M, i in. Secondary Chromosomal Abnormalities Appear to Be Less Prognostic for Children with Philadelphia Chromosome Positive (Ph+) Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) treated with Intensified Imatinib and Chemotherapy: Results of the Children's Oncology Group (COG) Study AALL0031. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. 2009; 114(22):
77. Chang BH, Willis SG, Stork L, i in. Mutational Analysis of BCR-Abl from Subjects with Relapsed Ph+ALL Treated On the COG Protocol AALL0031: Report From Children's Oncology Group. *Blood*. 2009; 114(22):Abstract 2634.
78. Rives S, Estella J, Gómez P, i in. Intermediate dose of imatinib in combination with chemotherapy followed by allogeneic stem cell transplantation improves early outcome in paediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia (ALL): results of the Spanish Cooperative Group SHOP studies ALL-94, ALL-99 and ALL-2005. *British journal of haematology*. 2011; 154(5):600–611.
79. Rives S, Camós M, Estella J, i in. Longer follow-up confirms major improvement in outcome in children and adolescents with Philadelphia chromosome acute lymphoblastic leukaemia treated with continuous imatinib and haematopoietic stem cell transplantation. Results from the Spanish Cooperative Study SHOP/ALL-2005. *British journal of haematology*. 2013; 162(3):419–421.
80. Rives S, Estella J, Camós M, i in. Intermediate Dose of Imatinib in Combination with Chemotherapy Followed by Allogeneic Stem Cell Transplantation (SCT) Improves Early Outcome In Childhood Philadelphia Chromosome-Positive (Ph+) Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL). Results of the Spanish Cooperative Group SHOP/SEHOP Studies SHOP 94, SHOP 99 and SHOP 05. *Blood*. 2010; 116(21):Abstract 3247.
81. Ottmann OG, Druker BJ, Sawyers CL, i in. A phase 2 study of imatinib in patients with relapsed or refractory Philadelphia chromosome-positive acute lymphoid leukemias. *Blood*. 2002; 100(6):1965–1971.
82. Wassmann B, Pfeifer H, Scheuring UJ, i in. Early prediction of response in patients with relapsed or refractory Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ALL) treated with imatinib. *Blood*. 2004; 103(4):1495–1498.
83. Wassmann B, Pfeifer H, Scheuring U, i in. Therapy with imatinib mesylate (Glivec) preceding allogeneic stem cell transplantation (SCT) in relapsed or refractory Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ALL). *Leukemia*. 2002; 16(12):2358–2365.
84. Scheuring UJ, Pfeifer H, Wassmann B, i in. Early minimal residual disease (MRD) analysis during treatment of Philadelphia chromosome/Bcr-Abl-positive acute lymphoblastic leukemia with the Abl-tyrosine kinase inhibitor imatinib (ST1571). *Blood*. 2003; 101(1):85–90.
85. Scheuring UJ, Pfeifer H, Wassmann B, i in. Serial minimal residual disease (MRD) analysis as a predictor of response duration in Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ALL) during imatinib treatment. *Leukemia*. 2003; 17(9):1700–1706.
86. Wassmann B, Pfeifer H, Stadler M, i in. Early molecular response to posttransplantation imatinib determines outcome in MRD+ Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ ALL). *Blood*. 2005; 106(2):458–463.

87. Novartis Letter - 19.10.2006.
<http://www.fda.gov/downloads/safety/medwatch/safetyinformation/safetyalertsforhumanmedicalproducts/ucm153215.pdf> (16.1.2014).
88. MHRA. Novartis letter. 2006.
http://www.google.pl/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=7&ved=0CGgQFjAG&url=http%3A%2F%2Fwww.mhra.gov.uk%2Fhome%2Fidcplg%3FidcService%3DGET_FILE%26dDocName%3Dcon2025661%26RevisionSelectionMethod%3DLatest&ei=vMnXUq-oGuaN7Abcl4GoDg&usg=AFQjCNFeDdB-rXgnwo4lLeVwJGxo18lzzQ&bvm=bv.59568121.d.ZGU&cad=rja.
89. Kerkelä R, Grazette L, Yacobi R, i in. Cardiotoxicity of the cancer therapeutic agent imatinib mesylate. *Nature medicine*. 2006; 12(8):908–916.
90. Walker J, Kouroukis CT, Haynes AE, i in. The use of Imatinib Mesylate (Gleevec) in Patients with Philadelphia Chromosome-positive Acute Lymphoblastic Leukemia. *Program in Evidence-based Care CED-CCO*. 2008; Special Advice Report No: 10 Archived:
91. Imatinib for acute lymphoblastic leukaemia (ALL) in adults. APC/DTC Briefing. London New Drugs Group. March 2009.
http://www.medicinesresources.nhs.uk/upload/documents/Evidence/Drug%20Specific%20Reviews/imatinib_for_ALL-FINAL_MAR09%283%29.pdf.
92. Delannoy A, Cazin B, Thomas X, i in. Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia in the Elderly: An Evaluation of Interferon Alpha Given as a Single Agent After Complete Remission. *Leukemia & Lymphoma*. 2002; 43(1):75–81.
93. Ribera J-M, Ortega J-J, Oriol A, i in. Prognostic value of karyotypic analysis in children and adults with high-risk acute lymphoblastic leukemia included in the PETHEMA ALL-93 trial. *Haematologica*. 2002; 87(2):154–166.
94. Arellano M, Muringampurath-John D, Shenoy P., i in. Imatinib mesylate and hyper-CVAD (IM-HCVAD) for philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ ALL). *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. 2009; 114(22):Abstract 4103.
95. Au WY, Lie AKW, Ma SK, i in. Tyrosine kinase inhibitor STI571 in the treatment of Philadelphia chromosome-positive leukaemia failing myeloablative stem cell transplantation. *Bone marrow transplantation*. 2002; 30(7):453–457.
96. Bachanova V, Burke MJ, Brunstein C. Unrelated Cord Blood Transplantation (UCBT) in Adult and Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia: Impact of Minimal Residual Disease on Relapse and Survival. *Blood*. 2011; 118(21):Abstract 4114.
97. Bachanova V, Marks DI, Zhang M-J, i in. Ph+ ALL patients in first complete remission have similar survival after reduced intensity and myeloablative allogeneic transplantation: impact of tyrosine kinase inhibitor and minimal residual disease. *Leukemia*. 2013;1–8.
98. Barrett AJ, Horowitz MM, Ash RC, i in. Bone marrow transplantation for Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 1992; 79(11):3067–3070.
99. Bassan R, Intermesoli T, Masciulli A, i in. Pediatric-Type Therapy Including Lineage-Targeted Methotrexate to Improve Early Minimal residual Disease Response and Survival In Adult Acute Lymphoblastics Leukemia (ALL): Interim Analysisi of Northern Italy Leukemia Group Study 10/07. *Blood*. 2010; 116(21):Abstract 2131.
100. Bassan R, Spinelli O, Oldani E, i in. In Adult Acute Lymphoblastics Leukemia (ALL) Different Minimal Residual Disease (MRD) Levels Predicts Clinical Outcome in All Patients and Response to Allogeneic?Autologous Transplantation in MRD-Positive Patients. *Blood*. 2012; 120(21):Abstract 2493.
101. Bloomfield C. Importance of genetic heterogeneity in curing adult acute leukemia (AL). *Journal of Clinical Oncology*. 2009; 27(15):s1.
102. Brandwein JM, Gupta V, Wells RA, i in. Treatment of elderly patients with acute lymphoblastic leukemia--evidence for a benefit of imatinib in BCR-ABL positive patients. *Leukemia research*. 2005; 29(12):1381–1386.
103. Brandwein JM. Treatment of acute lymphoblastic leukemia in adolescents and young adults. *Current oncology reports*. 2011; 13(5):371–378.
104. Brissot E, M. Labopin, M. Beckers, i in. Tyrosine kinase inhibitors (TKIs) improve outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) for Philadelphia chromosome acute lymphoblastic leukemia (Ph+ALL) in first complete remission (CR1): a study from the ALWP of EBMT. *Bone Marrow Transplantation*. 2013; 48(s2):
105. Candoni A, Michelutti A, Simeone E, i in. Efficacy of liposomal daunorubicin and cytarabine as reinduction chemotherapy in relapsed acute lymphoblastic leukaemia despite expression of multidrug resistance-related proteins. *European journal of haematology*. 2006; 77(4):293–299.
106. Capdeville R, Krahnke T, Hatfield A, i in. Report of an international expanded access program of imatinib in adults with Philadelphia chromosome positive leukemias. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2008; 19(7):1320–1326.

107. Carella A., Catania G, Pica G, i in. Adult philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph + ALL) treated at diagnosis with imatinib followed by 2nd line TKI (imatinib or dasatinib) and stem cell transplantation. *Blood*. 2009; 114(22):Abstract 4109.
108. Carpenter PA, Snyder DS, Flowers MED, i in. Prophylactic administration of imatinib after hematopoietic cell transplantation for high-risk Philadelphia chromosome-positive leukemia. *Blood*. 2007; 109(7):2791–2793.
109. Chalandon Y, Thomas X, Hayette S, i in. Is less Chemotherapy Detirmental in Adults with Philadelphia Chromosome (Ph)-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) Treated with High-Dose Imatinib? Results of the Prospective Randomized Graaph- 2005 Study. *Blood*. 2012; 120(21):Abstract 138.
110. Champagne MA, Capdeville R, Krailo M, i in. Imatinib mesylate (STI571) for treatment of children with Philadelphia chromosome-positive leukemia: results from a Children's Oncology Group phase 1 study. *Blood*. 2004; 104(9):2655–2660.
111. Chang H, Shih L-Y. Imatinib-induced tumor lysis syndrome: report of a case and review of the literature. *Chang Gung medical journal*. 2008; 31(5):510–514.
112. Chang BH, Willis SG, Stork L, i in. Imatinib resistant BCR-ABL1 mutations at relapse in children with Ph+ ALL: a Children's Oncology Group (COG) study. *British journal of haematology*. 2012; 157(4):507–510.
113. Chen Y, Wang Y, YU T. Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia an analysis of 21 cases. *Journal of leukemia&lymphoma*. 2001; 10:342–345.
114. Chen H, Liu K-Y, Xu L-P, i in. Administration of imatinib in the first 90 days after allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Chinese medical journal*. 2011; 124(2):246–252.
115. Chen H, Liu K, Xu L, i in. Administration of imatinib after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation may improve disease-free survival for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Journal of hematology & oncology*. 2012; 5:29.
116. Chen J, Chen F, Depei W. Hematopoietic Stem Cell Transplantation Combined with Imatinib to Treat Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphocytic Leukemia: A Comparative Research. *Blood*. 2012; 120(21):Abstract 4555.
117. Crescentini R., Sweet K., Lancet J. Treating Acute Lymphoblastic Leukemia in the Older Adult: the Moffitt Cancer Center Experience. *Blood*. 2011; 118(21):Abstract 4229.
118. Daly A, Stewart D., Chaudhry A, i in. FluBup-ATG-TBI for high-risk or advanced adult ALL in remission: A retrospective review of a mature cohort. *Blood*. 2009; 114(22):Abstract 3384.
119. Dangi U, Sengar M, Menon H, i in. Treatment Outcomes in Ph+ ALL-A Single Centre Experience. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2013; 29(4):295.
120. Daves M, Dixit A, Sankaran H, i in. No Increased Risk of Cardiotoxicity in Pediatric Patients with Leukemia Treated with Imatinib Therapy. *Pediatric Blood Cancer*. 2011; 56(6):925.
121. Deininger M, Schleuning M, Greinix H, i in. The effect of prior exposure to imatinib on transplant-related mortality. *Haematologica*. 2006; 91(4):452–459.
122. De Vita S, De Matteis S, Laurenti L, i in. Imatinib for secondary Ph+ acute lymphoblastic leukemia induces response in concomitant GBM. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2006; 17(4):720–721.
123. Dima M, Cucuianu A, Patiu M, i in. Philadelphia Positive Acute Lymphoblastic Leukemia. Improved outcome in the tyrosine kinase inhibitor era. *Haematologica*. 2010; 95:493.
124. Douer D, Aldoss I, Lunning M., i in. Pharmacokinetics-Based Modification of Intravenous Pegylated Asparaginase Dosing in the Context of a „Pediatric-inspired” protocol in Adults with Newly Diagnosed Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL). *Blood*. 2012; 120(21):Abstract 3082.
125. Drabko K, Zawitkowska J, Derwich K, i in. Results of treatment of Ph positive acute lymphoblastic leukemia in Poland impact of haematopoetic stem cell transplantation and adding tyrosine kinase inhibitors. *Bone Marrow Transplantation*. 2012; 47:S369.
126. Dua V, Yadav S, Dinand V, i in. Imatinib in Philadelphia Chromosome Positive (Ph+) Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) in Children A Single Centre Experience. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2011;186–187.
127. Dwivedi P, Arora B, Patil V, i in. Improved Outcome of Philadelphia Positive Acute Lymphoblastic Leukemia Using Aggressive Chemotherapy with Imatinib in Children A retrospective Analysis from Tata Memorial Hospital Mumbai. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2013; 29(4):296.
128. Fagioli F, Zecca M, Rognoni C, i in. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents: a retrospective multicenter study of the Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology (AIEOP). *Biology of blood and marrow transplantation: journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2012; 18(6):852–860.
129. Fielding AK, Buck G, Litzow MR, i in. Imatynib Significantly Enhances Long-Term Outcomes In Philadelphia Positive Acute Lymphoblastic Leukemia; Final Results of the UKALLXII/ECOG2993 Trial. *Blood*. 2010; 116(21):

130. Fielding AK. Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia--is bone marrow transplant still necessary? *Biology of blood and marrow transplantation: journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2011; 17(1 Suppl):S84–88.
131. Fielding AK, Zakout GA. Treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Current hematologic malignancy reports*. 2013; 8(2):98–108.
132. Foa R, Chiaretti S. Non-chemotherapy treatment of BCR/ABL+ ALL. *Annals of hematology*. 2013; 92:S39–S40.
133. Folber F, Mayer J, Krejci M, i in. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia in real life: experience of one centre. *Haematologica*. 2010; 95:489.
134. Fuster JL, Bermúdez M, Galera A, i in. Imatinib mesylate in combination with chemotherapy in four children with de novo and advanced stage Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2007; 92(12):1723–1724.
135. Giebel S, Holowiecki J, Krawczyk-Kulis M, i in. Improved outcome of adult acute lymphoblastic leukemia treated with individualized protocol adjusted to the status of minimal residual disease and age. Interim analysis of PALG ALL 5-2007 study. *Blood*. 2010; 116(21):Abstract 2138.
136. Giebel S, Labopin M, Gorin NC, i in. Autologous HSCT for Ph-Positive Adult Acute Lymphoblastic Leukemia: A curative Option in the Era of Tyrosine Kinase Inhibitors? an Analysis From the Acute Leukemia Working Party of the EBMT. *Blood*. 2012; 120(21):Abstract 233.
137. Gokbuget N, Stanze D, Arnold R. Overall Outcome of Relapsed Acute Lymphoblastics Leukemia Can Be Improved by Stem Cell Transplantation and Early Treatment in Stage of Molecular Relapse. *Blood*. 2011; 118(21):Abstract 250.
138. Gökbuget N, Hoelzer D. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia. *Seminars in hematology*. 2009; 46(1):64–75.
139. Gokbuget N, Stanze D, Arnold R, i in. Treatment of relapse acute lymphoblastic leukemia (ALL): Improved results in GMALL studies but optimisation is a ongoing challenge. *Onkologie*. 2011; 34:17.
140. Gokbuget N, Ottmann O. Aktuelle Therapie der akuten lumphatischen Leukamie des Erwachsenen. *Der Onkologe, Springer*. 2012; (18):1093–1104.
141. Goker H, Tekgunduz E, Sari I, i in. Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia in daily practice: A multicenter experience. *Journal of Clinical Oncology*. 2013; 31(15):Abstract e18014.
142. Goldstone AH, Richards SM, Lazarus HM, i in. In adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia, the greatest benefit is achieved from a matched sibling allogeneic transplantation in first complete remission, and an autologous transplantation is less effective than conventional consolidation/maintenance chemotherapy in all patients: final results of the International ALL Trial (MRC UKALL XII/ECOG E2993). *Blood*. 2008; 111(4):1827–1833.
143. Guilhot F, Hatfield A., Millot F, i in. Accidental and intentional overdose of imatinib: A report of outcome and side effect of 46 cases. *Blood*. 2009; 114(22):Abstract 4273.
144. Harata M, Soda Y, Tani K, i in. CD19-targeting liposomes containing imatinib efficiently kill Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia cells. *Blood*. 2004; 104(5):1442–1449.
145. Hassan IB, Kristensen J, Alizadeh H. Outcome of patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL) following induction therapy with a modified (pulsed dexamethasone rather than continous prednisone) UKALL XII/ECOG E2993 protocol at Tawam Hospital, United Arab Emirates. *Med Oncol*. 2013; 30(2):519.
146. Hoelzer D, Gokbuget N. Acute lymphoblastic leukemia in adults: Diagnostics and therapy. *Onkologie*. 2006; 12(10):983–1002.
147. Intermesoli T, Cattaneo C, Di Bona E. In Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia (Ph+ALL) Imatynib (IM) and Chemotherapy in Combination Improve Remission Rate, Stem Cell Transplantation Rate and Long-Term Outcome. *Blood*. 2012; 120(21):Abstract 662.
148. Iqbal Z, Awan T, Iqbal M, i in. High frequency of BCR-ABL oncogene in pediatric acute lymphoblastic leukemia (ALL) patients as revealed by RT-PCR and interphase FISH: Association with disease biology and treatment outcome. *Jurnal of Clinical Oncology*. 2012; 30(15):
149. Jaramillo F, Sanz J, Montesinos P. Cord Blood transplantation from Unrelated Donors Versus Stem Cell Transplantation from Hla-Identical sibling in Adults with Philadelphia-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012; 18(2):S344.
150. Jaso J, Thomas DA, Cunningham K, i in. Prognostic significance of immunophenotypic and karyotypic features of Philadelphia positive B-lymphoblastic leukemia in the era of tyrosine kinase inhibitors. *Cancer*. 2011; 117(17):4009–4017.
151. Jinca C, Arghirescu S, Boeriu E, i in. BCR-ABL-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia in Children-A Challenge for Treatment, Single Centre Experience. *Pediatric Blood Cancer*. 2009; 53(5):767.
152. Kanamori H, Kako S, Kato H, i in. Fludarabine-Based Reduced Intensity Hematopoietic Stem Cell Transplantation (RIST) for Patients Aged 50-70 Years with Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) in Remission: A Study From the ALL Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation (JSHCT). *Blood*. 2011; 118(21):Abstract 1935.

153. Kata D, Kyrzcz-Krzemień S, Helbig G, i in. Incidence, treatment options and outcome of isolated extramedullary relapses after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for acute leukaemias: An updated single-centre experience with 459 patients. *Bone marrow transplantation*. 2012; 47:S351.
154. Kaur M, Chatterjee T, Bhattacharya. Three cases of acute lymphoblastic leukemia with Ph+ in a tertiary care hospital. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2009; 25(4):165–166.
155. Kebriaei P, Chiattoni A, Saliba R, i in. Imatinib maintenance following allogeneic hematopoietic cell transplantation (HCT) for patients with Philadelphia Chromosome positive (Ph+) Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL). *Bone marrow transplantation*. 2010; 16(2):S230.
156. Kebriaei P, Saliba R, Rondon G, i in. Long-term follow-up of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: impact of tyrosine kinase inhibitors on treatment outcomes. *Biology of blood and marrow transplantation: journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2012; 18(4):584–592.
157. Keyzner A, Donabue L., Bayer R. Outcomes of autologous stem cell transplantation in Philadelphia Positive Acute Lymphoblastic Leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012; 18(2):S250–S251.
158. Kikuchi M, Tanaka J, Kondo T, i in. Clinical significance of minimal residual disease in adult acute lymphoblastic leukemia. *International journal of hematology*. 2010; 92(3):481–489.
159. Konoplev S, Jorgensen JL, Thomas DA, i in. Phosphorylated CXCR4 is associated with poor survival in adults with B-acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 2011; 117(20):4689–4695.
160. Kotolicek P, Faber E, Demeckova E, i in. Acute lymphoblastic leukaemia, Philadelphia positive - Model of the refractory leukaemia with good therapeutical response. *Lek Obz*. 2004;191–192.
161. Koval G, Wetzer M, Watson D. Abl Kinase Domain Mutations Leading to Relapse of Ph+ Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) Occur Commonly and Can be Detected At Initial Diagnosis: Molecular Results From CALGB 10001. *Blood*. 2011; 118(21):Abstract 2541.
162. Kyo T, Okatani T, Kyo K. Results of Treatment with Tyrosine Kinase Inhibitors (TKIs) in Combination with Intensive Chemotherapy in Philadelphia Chromosome- Positive Acute Lymphoblastic Leukemia (Ph+ALL). *Blood*. 2011; 118(21):Abstract 1503.
163. Landsburg D, Porter D, Stadtmauer E, i in. A Comparison of Two Induction Regimens for Older Patients with Acute Lymphoblastic leukemia: Daunorubicin, Vincristine and Prednisone (DVP) is Worth Considering. *Blood*. 2010; 116(21):Abstract 3252.
164. Langabeer S., Haslam K, Kelly J, i in. Acute lymphoblastic leukaemia with an e1a3 BCR-ABL1 fusion. *Acta haematologica*. 2011;214–215.
165. Larson RA. Management of acute lymphoblastic leukemia in older patients. *Seminars in hematology*. 2006; 43(2):126–133.
166. Lee S, Kim D-W, Kim Y-J, i in. Minimal residual disease-based role of imatinib as a first-line interim therapy prior to allogeneic stem cell transplantation in Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2003; 102(8):3068–3070.
167. Lee S, Kim Y-J, Min C-K, i in. The effect of first-line imatinib interim therapy on the outcome of allogeneic stem cell transplantation in adults with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2005; 105(9):3449–3457.
168. Lee K-H, Lee J-H, Choi S-J, i in. Clinical effect of imatinib added to intensive combination chemotherapy for newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2005; 19(9):1509–1516.
169. Lee S, Kim Y-J, Chung N-G, i in. The extent of minimal residual disease reduction after the first 4-week imatinib therapy determines outcome of allogeneic stem cell transplantation in adults with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 2009; 115(3):561–570.
170. Lee S, Chung N-G, Kawk J, i in. Long-Term Impact of Imatinib on the outcome of allogeneic transplantation in Adult Philadelphia-positive Acute Lymphoblastic Leukemia: similar outcomes between reduced-intensity and myeloablative conditioning transplants. *Haematologica*. 2010; 95:444.
171. Lee J-H, O'Brien S, Kantarjian H, i in. Outcome of Patients with Philadelphia Chromosome-Positive (Ph+) Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) with Relapse After Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI) Therapy. *Blood*. 2011; 118(21):Abstract 1518.
172. Lee S, Kim D-W, Cho B-S, i in. Impact of minimal residual disease kinetics during imatinib-based treatment on transplantation outcome in Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2012; 26(11):2367–2374.
173. Li Y, Qiu L, Zou D, i in. Additional chromosomal abnormalities and their prognostic significance in adult Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia: with or without imatinib in chemotherapy. *Annals of hematology*. 2009; 88(11):1069–1077.
174. Li Y, Zou D, Zhao Y, i in. Clinical characteristics and outcomes of adults with Philadelphia chromosome positive and/or bcr-abl positive acute lymphoblastic leukemia: a single center study from China. *Leukemia & lymphoma*. 2010; 51(3):488–496.

175. Linker A, Goldberg J., Ratan R, i in. Long-term Survival After T-Cell Depleted Allogeneic stem cell Transplantation in Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2011; 17(2):S250.
176. Liu T, Kuang P, Dong T. Imatynib 400mg Daily Combined with Vindesine and Dexamethasone As Induction and Maintenance Therapy for Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia. *Blood.* 2011; 118(21):Abstract 4243.
177. Liu-Dumlao T, Kantarjian H, Thomas DA, i in. Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia: current treatment options. *Current oncology reports.* 2012; 14(5):387–394.
178. Lopez-Enriquez A. Tyrosine kinase inhibitors in BCR/ABL positive ALL. *Journal of Clinical Oncology.* 2011; 29(15):Abstract 6536.
179. Lyseng-Williamson K, Jarvis B. Imatinib. *Drugs.* 2001; 61(12):1765–1774.
180. Marks DI, Paietta EM, Moorman AV, i in. T-cell acute lymphoblastic leukemia in adults: clinical features, immunophenotype, cytogenetics, and outcome from the large randomized prospective trial (UKALL XII/ECOG 2993). *Blood.* 2009; 114(25):5136–5145.
181. Martell M., Atenafu E., Minden M., i in. Treatment of elderly patients with acute lymphoblastic leukemia using a paediatric-based protocol. *British journal of haematology.* 2013; (163):458–464.
182. Martinelli G, Iacobucci I, Storlazzi CT, i in. IKZF1 (Ikaros) deletions in BCR-ABL1-positive acute lymphoblastic leukemia are associated with short disease-free survival and high rate of cumulative incidence of relapse: a GIMEMA AL WP report. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2009; 27(31):5202–5207.
183. Mathisen MS, O'Brien S, Thomas D, i in. Role of tyrosine kinase inhibitors in the management of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Current hematologic malignancy reports.* 2011; 6(3):187–194.
184. Miyamura K, Yoshihisa K, Skamaki S, i in. Early intervention in Minimal Residual Disease after Allogeneic Transplant for Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia: Prolonged Survival by Imatynib. *Blood.* 2005; 106:224b.
185. Mizuta S, Matsuo K, Yagasaki F, i in. Pre-transplant imatinib-based therapy improves the outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for BCR-ABL-positive acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia.* 2011; 25(1):41–47.
186. Mizuta S, Matsuo K, Maeda T, i in. Prognostic factors influencing clinical outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation following imatinib-based therapy in BCR-ABL-positive ALL. *Blood cancer journal.* 2012; 2(5):e72.
187. Mohamed SY, AlZahrani H, Melhan H, i in. Outcome of sibling allogeneic stem cell transplant for Philadelphia positive (Ph+) acute leukaemia with different phenotypes. *Bone marrow transplantation.* 2012; 47:S103–S104.
188. Moicean A., Danaila C, Catana A. Outcome of the >55 year old patients with Acute leukemia - Results of the Romanian working group of Acute leukemia study. *Haematologica.* 2009; 94:568.
189. Moon MA. Consider Chemotherapy After Induction Failure in ALL. *The Oncology Report.* 2012;16.
190. Motllo C, Ribera J-M, Morgades M, i in. Prognostics Value of Complex Karyotype and Monosomal Karyotype in Patients with Adult Acute Lymphoblastic Leukemia Treated with Risk-Adapted Protocols. *Blood.* 2012; 120(21):Abstrakt 4785.
191. Abou Mourad YR, Bhargava R, Bruyère H, i in. Normal karyotype CALLA-positive adult pre-B ALL: dismal outcome with chemotherapy for patients with loss/gain of ABL1 and/or BCR FISH signals. *Clinical lymphoma, myeloma & leukemia.* 2013; 13(3):281–286.
192. Mu Q, Wang Y, Chen B, i in. High expression of Musashi-2 indicates poor prognosis in adult B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia research.* 2013; 37(8):922–927.
193. Mukhopadhyay A, Mukhopadhyay S, Gupta P, i in. Imatinib plus vincristin & prednisolone induces complete remission and prolonged survival in elderly philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia patients. *Eur J Cancer Suppl.* 2009; 7((2-3)):572.
194. Muwakkitt S, Al-Aridi C, Samra A, i in. Implementation of an intensive risk-stratified treatment protocol for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia in Lebanon. *American journal of hematology.* 2012; 87(7):678–683.
195. Nakasone H, Kanda Y, Takasaki H, i in. Prophylactic impact of tyrosine kinase inhibitor administration after allogeneic stem cell transplantation on the incidence and severity of chronic graft-versus-host disease in patients with Philadelphia chromosome-positive leukaemia. *Bone Marrow Transplantation.* 2010; 45:s122.
196. NASC. Imatinib (Glivec) for Philadelphia positive acute lymphoblastic leukaemia - horizon scanning review (Structured abstract): *Health Technology Assessment Database 2005;7.7.*
197. Nishiwaki S, Miyamura K, Kato C, i in. Impact of post-transplant imatinib administration on Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia. *Anticancer research.* 2010; 30(6):2415–2418.

198. Osterweil N. Imatynib Plus Bone Marrow Transplant Boosts Survival in Ph+ ALL. *The Oncology Report*. 2011;28.
199. Ottmann OG, Wassmann B, Hoelzer D. Imatinib for relapsed BCR/ABL positive leukemias. *Annals of hematology*. 2002; 81(Suppl. 2):S36–S37.
200. Ottmann OG, Wassmann B, Pfeifer H, i in. Imatinib Given Concurrently with Induction Chemotherapy is superior to Imatinib subsequent to Induction and Consolidation in Newly Diagnosed Philadelphia-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia (Ph+ALL). *Blood*. 2004; 104:197.
201. Ottmann OG, Wassmann B. Treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology. American Society of Hematology. Education Program*. 2005;118–122.
202. Ottmann OG, Pfeifer H. Management of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ ALL). *Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology. American Society of Hematology. Education Program*. 2009;371–381.
203. Ottmann G, Wassmann B, Pfeifer H, i in. Imatinib after allogeneic stem cell transplantation (sct) for philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia (ph+all): interim analysis of a randomized phase iii study. *Haematologica*. 2009; 94:196.
204. Ozawa Y, Nishiwaki S, Koyama D, i in. Reduced-intensity conditioning for allogeneic haematopoietic stem cell transplantation with fludarabine and melphalan is associated with durable disease control in elderly patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Bone Marrow Transplantation*. 2010; 45(S293-S294):
205. Papayannidis C, Fazi P, Piciocchi A, i in. Treating ph+ acute lymphoblastic leukemia (ALL) in the elderly: The sequence of two tyrosine kinase inhibitors (TKI) (nilotinib and imatinib) does not prevent mutations and relapse. *Blood*. 2012; 120(21):Abstract 2601.
206. Papayannidis C, Piciocchi A, Vitale A, i in. Rate of complete hematological response of elderly Ph+ acute lymphoblastic leukemia (ALL) patients by sequential use of nilotinib and imatinib: A GIMEMA protocol LAL 1408. *Journal of Clinical Oncology*. 2013; 31(15):Abstract 7025.
207. Park S-J, Chi H-S, Min S., i in. Survival outcome in BCR-ABL-positive chronic myelogenous leukemia and acute leukemia patients with central nervous system relapse. *Int J Lab Hematol 2009*. 2009;75–76.
208. Patel B, Richards SM, Rowe JM, i in. High incidence of avascular necrosis in adolescents with acute lymphoblastic leukaemia: a UKALL XII analysis. *Leukemia*. 2008; 22(2):308–312.
209. Patel SB, Gojo M, Tidwell Y. Subdural hematoma in patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia receiving imatinib mesylate in conjunction with multi-agent chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*. 2011; 29(15):Abstract 6579.
210. Pfeifer H, Wassmann B, Hofmann W-K, i in. Risk and prognosis of central nervous system leukemia in patients with Philadelphia chromosome-positive acute leukemias treated with imatinib mesylate. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2003; 9(13):4674–4681.
211. Pfeifer H, Wassmann B, Wystub S, i in. Treatment outcome with Imatinib-Based Maintenance Therapy in Elderly Patients with Philadelphia-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia (Ph+ALL) Ineligible for Allogeneic Stem Cell Transplantation (SCT). *Blood*. 2007; 110:
212. Pfeifer H, Wassmann B, Pavlova A, i in. Kinase domain mutations of BCR-ABL frequently precede imatinib-based therapy and give rise to relapse in patients with de novo Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ ALL). *Blood*. 2007; 110(2):727–734.
213. Pfeifer H, Wassmann B, Kabisch A, i in. Imatinib and interferon-alpha maintenance therapy for patients with philadelphia-positive acute lymphoblastic Leukemia (Ph+ALL) ineligible for allogeneic stem cell transplantation (SCT). *Blood*. 2009; 114(22):
214. Pfeifer H, Wystub S, Wassmann B, i in. Serial analysis of BCR-ABL kinase domain mutations prior to and during imatinib treatment for newly diagnosed and recurrent BCR-ABL positive acute lymphoblastic Leukemia. *Blood*. 2009; 114(22):
215. Pfeifer H, Wystub S, Shmidt-Tanguy A, i in. Impact of allogeneic stem cell transplantation on tyrosine kinase domain mutations and minimal residual disease levels in patients with philadelphia-chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2010; 95:250.
216. Pfeifer H, Wystub S, Voelp C, i in. Long term follow up of elderly patients with Philadelphia- Positive Acute Lymphoblastic Leukaemia (Ph+ALL): Updated results of the GMALL elderly trials. *Onkologie*. 2010; 33(6):Abstract V709.
217. Pfeifer H, Gokbuget N, Volp C, i in. Long-Term Outcome of 335 Adults Patients Receiving Different Schedules of Imatinib and Chemotherapy as Front-Line Treatment for Philadelphia-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia (Ph+ALL). *Blood*. 2010; 116(21):Abstract 173.
218. Pfeifer H, Wassmann B, Bethge W, i in. Updated long-term results of a randomized comparison of prophylactic and pre-emptive imatinib following allogeneic stem cell transplantation for philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ALL). *Blood*. 2011; 118:Abstract 247.

219. Pfeifer H, Wassmann B, Bethge W, i in. A randomized study comparing two schedules of Imatinib Intervention after allogeneic stem cell transplantation (SCT) for Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ALL). *Onkologie*. 2011; (34):15–16.
220. Pfeifer H, Wystub S, Binckebanck A, i in. Imatinib (IM) and interferon-alpha (IFN- α) maintenance therapy is associated with long-term DFS in a subset of elderly patients with philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ALL). *Blood*. 2012; 120(21):Abstract 1503.
221. Pfeifer H, Wettner C, Wassmann B. Long term follow-up of 121 elderly patients with philadelphia-positive acute lymphoblastic leukaemia (PH+ALL) treated in prospective small trials supports a greater emphasis on allogeneic SCT as definitive postremission therapy. *Blood*. 2012; 120(21):Abstract 2608.
222. Pfeifer H, Wassmann B, Bethge W, i in. Randomized comparison of prophylactic and minimal residual disease-triggered imatinib after allogeneic stem cell transplantation for BCR-ABL1-positive acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2013; 27(6):1254–1262.
223. Piccaluga PP, Malagola M, Amabile M, i in. The achievement of molecular complete remission during treatment with imatinib mesylate correlates with relapse-free survival in bcr/abl-positive acute lymphoid leukemia patients. *Haematologica*. 2004; 89(10):1269–1271.
224. Pigneux A, Sauvezie M, Vey N, i in. Clofarabine Combinations in Adults with Refractory/Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): A GRAALL Report. *Blood*. 2011; 118(21):Abstract 2586.
225. Postow M, Kim S., Koreth J. Philadelphia Chromosome is not an adverse prognostic factor in acute lymphoblastic leukemia after myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2011; 17(2):S244–S245.
226. Potenza L, Luppi M, Riva G, i in. Efficacy of imatinib mesylate as maintenance therapy in adults with acute lymphoblastic leukemia in first complete remission. *Haematologica*. 2005; 90(9):1275–1277.
227. Radich JP. Molecular measurement of minimal residual disease in Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukaemia. *Best practice & research. Clinical haematology*. 2002; 15(1):91–103.
228. Ram R, Storb R, Maloney DG, i in. Reduced Intensity Conditioning with Allogeneic Hematopoietic Cell transplantation for the Treatment of High-Risk Acute Lymphoblastic Leukemia. *Blood*. 2009; 114(22):Abstract 1210.
229. Ram R, Storb R, Sandmaier BM, i in. Non-myeloablative conditioning with allogeneic hematopoietic cell transplantation for the treatment of high-risk acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2011; 96(8):1113–1120.
230. Ramanujachar R, Richards S, Hann I, i in. Adolescents with acute lymphoblastic leukaemia: outcome on UK national paediatric (ALL97) and adult (UKALLXII/E2993) trials. *Pediatric blood & cancer*. 2007; 48(3):254–261.
231. Rambaldi A, Spinelli O, Oldani E, i in. Improved Clinical Outcome of Adult Patients with Ph+ALL after a combined Imatynib-Chemotherapy Induction/Consolidation program Followed by Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Results from a Prospective Study of the Northern Italy Leukemia Group. *Blood*. 2010; 116(21):Abstract 682.
232. Ravandi F, Thomas DA, O'Brien S, i in. Dynamics of Minimal Residual Leukemia After Combinations of the HyperCVAD regimen with Imatinib or Dasatinib in Patients with Philadelphia-Chromosome positive Acute Lymphoblastic Leukemia. *Blood*. 2010; 116(21):
233. Ravandi F, Thomas D, O'Brien S, i in. Detection of Minimal Residual Leukemia predicts the outcome of patients with Philadelphia-Chromosome Positive Acute Lymphoblastic Leukemia Treated with Tyrosine Kinase Inhibitors Plus Chemotherapy. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. 2011; 118:Abstract 1453.
234. Ravandi F, Jorgensen JL, Thomas DA, i in. Detection of MRD may predict the outcome of patients with Philadelphia chromosome-positive ALL treated with tyrosine kinase inhibitors plus chemotherapy. *Blood*. 2013; 122(7):1214–1221.
235. Rea D, Legros L, Raffoux E, i in. High-dose imatinib mesylate combined with vincristine and dexamethasone (DIV regimen) as induction therapy in patients with resistant Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia and lymphoid blast crisis of chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2006; 20(3):400–403.
236. Ribera J-M, García O, Montesinos P, i in. Treatment of young patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia using increased dose of imatinib and deintensified chemotherapy before allogeneic stem cell transplantation. *British journal of haematology*. 2012; 159(1):78–81.
237. Ringdén O, Horowitz MM, Sondel P, i in. Methotrexate, cyclosporine, or both to prevent graft-versus-host disease after HLA-identical sibling bone marrow transplants for early leukemia? *Blood*. 1993; 81(4):1094–1101.
238. Salami K, Alkayed K, Halalshah H, i in. Hematopoietic stem cell transplant versus chemotherapy plus tyrosine kinase inhibitor in the treatment of pediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Hematology/oncology and stem cell therapy*. 2013; 6(1):34–41.
239. Santos FP., O'Brien S, Thomas DA, i in. Prognostic impact of CD20 and CD25 expression in patients with philadelphia-positive (Ph+) acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Blood*. 2009; 114(22):Abstract 984.

240. Sarra J, de la Badna E, Maite E, i in. Treatment of acute lymphoblastic leukemia/lymphoblastic lymphoma (ALL/LL). Results of a single center. *Blood*. 2009; 114(22):Abstract 4108.
241. Schiffer CA, Hehlmann R, Larson R. Perspectives on the treatment of chronic phase and advanced phase CML and Philadelphia chromosome positive ALL(1). *Leukemia*. 2003; 17(4):691–699.
242. Shi J-M, Meng X-J, Luo Y, i in. Clinical characteristics and outcome of isolated extramedullary relapse in acute leukemia after allogeneic stem cell transplantation: a single-center analysis. *Leukemia research*. 2013; 37(4):372–377.
243. Shigematsu A, Kondo T, Yamamoto S, i in. Excellent outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation using a conditioning regimen with medium-dose VP-16, cyclophosphamide and total-body irradiation for adult patients with acute lymphoblastic leukemia. *Biology of blood and marrow transplantation: journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2008; 14(5):568–575.
244. Shimizu H, Yokohama A, Koya H, i in. Clinical Significance of Mixed Phenotype in Adult Patients with Philadelphia Chromosome-Positive Acute Leukemia-no Prognostic Impact in the Imatinib Era. *Blood*. 2012; 120(21):Abstract 2574.
245. Shimoni A, Kröger N, Zander AR, i in. Imatinib mesylate (STI571) in preparation for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation and donor lymphocyte infusions in patients with Philadelphia-positive acute leukemias. *Leukemia*. 2003; 17(2):290–297.
246. Sive J., Buck G, Fielding A, i in. Inability to tolerate standard therapy is a major reason for poor outcome in older adults with Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): Results from the international MRC/ECOG trial. *Blood*. 2010; 116(21):Abstract 493.
247. Sive J., Buck G, Fielding A, i in. Outcomes in older adults with acute lymphoblastic leukemia (ALL): results from the international MRC UKALL XII/ECOG2993. *British journal of haematology*. 2012; (157):463–471.
248. Snyder DS, Nademanee AP, O'Donnell MR, i in. Long-term follow-up of 23 patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia treated with allogeneic bone marrow transplant in first complete remission. *Leukemia*. 1999; 13(12):2053–2058.
249. Soverini S, Poerio A, Vitale A, i in. In newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia patients, imatinib-resistant Bcr-Abl mutations are already detectable at low levels but do not correlate with subsequent clinical outcome - A study by the GIMEMA-all and GIMEMA-CML working parties. *Haematologica* 2009. 2009; 94:214.
250. Spyridonidis A, Labopin M, Schmid C, i in. Outcomes and risk factors for survival in relapsed acute lymphoblastic leukemia after allogeneic haematopoietic cell transplantation. A survey on behalf of the ALWP of the EBMT. *Bone Marrow Transplantation*. 2010; 45:S39.
251. Spyridonidis A, Labopin M, Schmid C, i in. Prognostic factors and outcomes of adults with acute lymphoblastic leukemia who relapse after allogeneic haematopoietic cell transplantation. An analysis by the Acute Leukemia Working Part of the EBMT. *Bone Marrow Transplantation*. 2011; 46(S267):
252. Stary. ALL IC-BFM 2002: Results from a randomized multinational trial in acute lymphoblastic leukemia on three continents. *Pediatric Blood Cancer*. 2008; 50:10.
253. Stone RM. Induction and postremission therapy: new agents. *Leukemia*. 2003; 17(3):496–498.
254. Theodorou A., Palmieri A, Szychowski J. Oral Oncology: Utilization of Selected Oral Antineoplastic Enzyme Inhibitor Agents. *The American Journal of Pharmacy Benefits*. 2012;178–182.
255. Terwey T, Hemmati P, Massenkeil G. Prognostic impact of different high risk features in allogeneic stem cell transplantation for acute lymphoblastic leukemia in first complete remission. *Blood*. 2009; 114(22):Abstract 2303.
256. Thyagu S, Minden MD, Gupta V, i in. Treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia with imatinib combined with a paediatric-based protocol. *British journal of haematology*. 2012; 158(4):506–514.
257. Towatari M, Yanada M, Usui N, i in. Combination of intensive chemotherapy and imatinib can rapidly induce high-quality complete remission for a majority of patients with newly diagnosed BCR-ABL-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2004; 104(12):3507–3512.
258. Van der Veer A, Zaliova M, Mottadelli F, i in. IKZF1 Deletions Predicts Relapse in BCR-ABL1-Positive childhood acute lymphoblastic leukemia patients who were treated with or without Imatinib. *Pediatric blood cancer*. 2013; 60:15.
259. Vignetti M, Fazi P, Cimino G, i in. Imatinib plus steroids induces complete remissions and prolonged survival in elderly Philadelphia chromosome-positive patients with acute lymphoblastic leukemia without additional chemotherapy: results of the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto (GIMEMA) LAL0201-B protocol. *Blood*. 2007; 109(9):3676–3678.
260. Vij R. Optimizing the dasatinib dose regiment in chronic phase chronic myeloid leukemia: 100 mg once daily available for use. *Community Oncology*. 2009; (6):18–20.
261. Wassmann B, Pfeifer H, Gokbuget N, i in. Imatinib concurrent with induction chemotherapy is superior to alternating chemotherapy and imatinib as front-line therapy for newly diagnosed Philadelphia-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia. *Haematologica, The Hematology Journal: abstract book*. 2005; 90:157.

262. Wassmann B, Pfeifer H, Goekbuget N, i in. Alternating versus concurrent schedules of imatinib and chemotherapy as front-line therapy for Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ ALL). *Blood*. 2006; 108(5):1469–1477.
263. Wetzler M, Watson D, Stock W, i in. Autologous transplantation for Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia achieves outcomes similar to allogeneic transplantation - results of CALGB Study 10001 (Alliance). *Haematologica*. 2013;
264. Williams RT, Sherr CJ. The ARF tumor suppressor in acute leukemias: insights from mouse models of Bcr-Abl-induced acute lymphoblastic leukemia. *Advances in experimental medicine and biology*. 2007; 604:107–114.
265. Yanada M, Takeuchi J, Sugiura I, i in. High Complete Remission Rate and Promising Outcome by Combination of Imatinib and Chemotherapy for Newly Diagnosed BCR-ABL-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia: A Phase II Study by the Japan Adult Leukemia Study Group. *Journal of Clinical Oncology*. 2006; 24(3):460–466.
266. Yanada M, Takeuchi J, Sugiura I, i in. Karyotype at diagnosis is the major prognostic factor predicting relapse-free survival for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia treated with imatinib-combined chemotherapy. *Haematologica*. 2008; 93(2):287–290.
267. Yanada M, Sugiura I, Takeuchi J, i in. Prospective monitoring of BCR-ABL1 transcript levels in patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia undergoing imatinib-combined chemotherapy. *British journal of haematology*. 2008; 143(4):503–510.
268. Ye X, Zhu L, Li L, i in. Analysis of the Clinical Features and the Prognosis of Acute Lymphoblastic Leukemia with Complex Chromosomal Aberrations. *Blood*. 2011; 118(21):Abstract 4914.
269. Zaucha JM, Prejzner W, Giebel S, i in. Imatinib therapy prior to myeloablative allogeneic stem cell transplantation. *Bone marrow transplantation*. 2005; 36(5):417–424.
270. Zhang F-H, Ling Y-W, Zhai X, i in. The effect of imatinib therapy on the outcome of allogeneic stem cell transplantation in adults with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Hematology (Amsterdam, Netherlands)*. 2013; 18(3):151–157.
271. Zuo Z, Jones D., Thomas D., i in. A nine-gene predictor of therapy response in adult Philadelphia-chromosome positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ ALL). *Journal of Clinical Oncology* 2009; 27(15):7014. 2009;

14. SPIS TABEL

Tabela 1.	Klasyfikacja nowotworów z progenitorów limfocytów (wg WHO 2008) [1].....	19
Tabela 2.	Klasyfikacja immunofenotypowa ALL [1].....	19
Tabela 3.	Standaryzowane współczynniki zapadalności i zgonów dla kodu C91 (Białaczka limfatyczna) w latach 2001–2011 [7].....	20
Tabela 4.	Liczba zgłoszonych zachorowań na ostre białaczki u dorosłych w latach 2004–2006 [8].....	21
Tabela 5.	Grupy ryzyka w ALL [1].....	23
Tabela 6.	Schemat leczenia chorych na ALL Ph(+) wg protokołu PALG ALL6 [2, 12].....	26
Tabela 7.	Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających zalecenia dotyczące leczenia ALL.....	27
Tabela 8.	Rekomendacje finansowe dotyczące zasadności stosowania imatynibu w ALL Ph(+).....	36
Tabela 9.	Schemat planowanej analizy klinicznej.....	39
Tabela 10.	Działania niepożądane występujące w badaniach klinicznych dla IMT [31, 33].....	43
Tabela 11.	Schematy chemioterapii stosowane w leczeniu chorych na ALL Ph(+) wg protokołu PALG ALL6 [2].....	43
Tabela 12.	Wytyczne dotyczące dawkowania w przypadku zahamowania czynności szpiku.....	46
Tabela 13.	Działania niepożądane obserwowane po stosowaniu metotreksatu.....	53
Tabela 14.	Słowa kluczowe zastosowane w strategii wyszukiwania.....	58
Tabela 15.	Zestawienie badań i publikacji dodatkowych włączonych do analizy klinicznej.....	65
Tabela 16.	Charakterystyka wyjściowa pacjentów dla porównania IMT + CHT vs CHT w badaniach włączonych do analizy klinicznej.....	70
Tabela 17.	Charakterystyka interwencji w badaniach włączonych do analizy klinicznej.....	72
Tabela 18.	Charakterystyka wyjściowa pacjentów w badaniach włączonych do analizy klinicznej w populacji pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie ALL Ph(+).....	73
Tabela 19.	Charakterystyka interwencji w badaniach włączonych do analizy klinicznej.....	74
Tabela 20.	Odpowiedź na leczenie dla porównania IMT + CHT vs CHT.....	77
Tabela 21.	Mediana przeżycia wolnego od choroby dla porównania IMT + CHT vs CHT [mies.].....	80
Tabela 22.	Czas trwania remisji dla porównania IMT vs CHT [mies.].....	80
Tabela 23.	Przeżycie wolne od choroby w określonych punktach czasowych dla porównania IMT + CHT vs CHT [%].....	81
Tabela 24.	Przeżycie całkowite dla porównania IMT + CHT vs CHT [mies.].....	84
Tabela 25.	Przeżycie całkowite w określonych punktach czasowych dla porównania IMT + CHT vs CHT [%].....	85
Tabela 26.	Ciężkie działania niepożądane w badaniach dla porównania IMT + CHT vs CHT.....	87
Tabela 27.	Odpowiedź na leczenie.....	88
Tabela 28.	Przeżycie wolne od choroby [mies.].....	89
Tabela 29.	Przeżycie wolne od progresji / choroby w określonych punktach czasowych [%].....	89
Tabela 30.	Czas do progresji [mies.].....	90
Tabela 31.	Mediana przeżycia całkowitego [mies.].....	90
Tabela 32.	Przeżycie całkowite w określonych punktach czasowych [%].....	90
Tabela 33.	Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do działań niepożądanych ogółem.....	91
Tabela 34.	Wyniki wyszukiwania w bazie Medline (przez Pubmed).....	117
Tabela 35.	Wynik wyszukiwania w bazie Cochrane.....	118
Tabela 36.	Wynik wyszukiwania w bazie EMBASE.....	120
Tabela 37.	Wyniki przeszukania stron internetowych producentów leków (data przeszukania: styczeń 2014 r.).....	122
Tabela 38.	Formularz do oceny wiarygodności badań randomizowanych w skali Jadad.....	122
Tabela 39.	Formularz oceny wiarygodności badań jednoramiennych [50].....	124
Tabela 40.	Definicje punktów końcowych ocenianych w analizie klinicznej.....	124
Tabela 41.	Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych.....	127

Tabela 42. Formularz do ekstrakcji danych ciągłych.....	127
Tabela 43. Działania niepożądane w stopniu 3. lub 4. raportowane w badaniach w populacji pacjentów dorosłych.....	156
Tabela 44. Działania niepożądane dla IMT + CHT raportowane w badaniu Thomas 2004 (liczba zdarzeń w przeliczeniu na 91 cykli terapii postindukcyjnej).....	163
Tabela 45. Działania niepożądane w stopniu 3. lub 4. raportowane w badaniach w populacji dziecięcej.....	164
Tabela 46. Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do szczegółowych działań niepożądanych	165
Tabela 47. Opis badań w toku zidentyfikowanych na stronach Clinicaltrials.gov i Clinicalregister.eu	167
Tabela 48. Badania wykluczone z analizy.....	169

15. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Schemat leczenia chorych z ALL Ph(+) w wieku < 55 lat według protokołu PALG ALL6 [2, 10]	29
Rysunek 2. Schemat leczenia chorych z ALL Ph(+) w wieku > 55 lat według protokołu PALG ALL6 [2, 10]	30
Rysunek 3. Schemat selekcji badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA	64

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

16.2. Formularz oceny wiarygodności badań

16.2.1. Skala Jadad

Tabela 39.
Formularz do oceny wiarygodności badań randomizowanych w skali Jadad

Ocena w skali Jadad dla randomizowanych badań klinicznych			
Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz oceniającego
Czy badanie opisano jako randomizowane?			
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?			
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu leczenia?			
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?			
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?			
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?			
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?			
Suma			

16.2.2. Skala NOS dla badań kohortowych

Uwaga: Badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach „Dobór próby” i „Punkt końcowy”. W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.

Dobór próby

1. Reprezentatywność kohorty narażonej
 - a. w pełni reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego _____ (proszę wpisać) w danej społeczności *
 - b. w pewnym stopniu reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego _____ w danej społeczności *
 - c. określona grupa użytkowników (np. pielęgniarki, wolontariusze)
 - d. nie określono metody doboru kohorty
2. Dobór kohorty bez narażenia
 - a. z tej samej społeczności, co narażona kohorta *
 - b. z innego środowiska (z innej populacji)
 - c. nie określono metody doboru kohorty bez narażenia
3. Stwierdzenie narażenia
 - a. dane pewne (np. dokumentacja zabiegu chirurgicznego) *
 - b. ustrukturyzowany wywiad *
 - c. raportowane przez pacjenta w formie pisemnej
 - d. nie określono
4. Wykazano, że badany punkt końcowy nie występował na początku badania
 - a. tak *
 - b. nie

Porównywalność

5. Porównywalność kohort na podstawie planu badania lub analizy
 - a. w badaniu uwzględniono _____ (Proszę wybrać najbardziej istotny czynnik.) *
 - b. w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (To kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego określonego istotnego czynnika.) *

Punkt końcowy

6. Ocena wystąpienia punktu końcowego
 - a. niezależna ocena z zaślepieniem *
 - b. odwołanie do dokumentacji *
 - c. raportowane przez pacjenta
 - d. nie określono
7. Czy okres obserwacji był odpowiednio długi, aby wystąpił punkt końcowy?
 - a. tak (proszę wybrać odpowiedni okres obserwacji dla badanego punktu końcowego) *
 - b. nie
8. Poprawność obserwacji kohort
 - a. pełna obserwacja – znane są losy wszystkich pacjentów *

- b. małe prawdopodobieństwo błędu systematycznego na skutek utraty pacjentów z okresu obserwacji
- niewielka liczba utraconych pacjentów – > ____% ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) lub odniesiono się do losów pacjentów utraconych *
- c. < ____% ukończyło obserwację (Proszę wybrać odpowiedni odsetek.) i brak odniesienia do losów pacjentów utraconych
- d. nie określono.

16.2.3. Formularz oceny wiarygodności badań jednoramiennych w skali zaproponowanej przez NICE

Tabela 40.
Formularz oceny wiarygodności badań jednoramiennych [50]

Pytanie	Ocena TAK = 1 / NIE = 0
Czy badanie było wieloośrodkowe?	
Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	
Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	
Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	
Czy badanie było prospektywne?	
Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	
Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	
Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?	
SUMA	

16.3. Definicje ocenianych punktów końcowych

Tabela 41.
Definicje punktów końcowych ocenianych w analizie klinicznej

Punkt końcowy	Badanie	Definicja
Odpowiedź na leczenie		
SR (<i>sustained response</i>)	Ottmann 2002	Odpowiedź w 2 kolejnych obserwacjach, nie krótszych niż 4 tygodnie.
CR (<i>complete response</i>)	Bassan 2010	Całkowita odpowiedź, definiowana zgodnie ze standardowymi kryteriami jako poziom hemoglobiny > 10g/dl, neutrofile >1 x 10 ⁹ /l, płytki krwi >100 x 10 ⁹ /l, brak komórek ALL w szpiku kostnym (liczba blastów <5%) oraz brak dowodów na zajęcie innych tkanek poza szpikiem kostnym.
	Biondi 2012	Całkowita odpowiedź, definiowana jako <5% blastów w szpiku kostnym, liczba neutrofilii ≥ 1500 komórek/μl, liczba płytek krwi ≥ 100 tys. komórek/μl oraz brak białaczki w innych organach.

Punkt końcowy	Badanie	Definicja
	de Labarthe 2007	Prawidłowa cytologia szpiku kostnego (<5% blastów i >25% komórek), liczba neutrofilii > 1,5 x 10 ⁹ /l, liczba płytek krwi > 100 x 10 ⁹ /l, brak dowodów na zajęcie innych tkanek poza szpikiem kostnym.
	Delannoy 2006	Całkowita odpowiedź, definiowana zgodnie z kryteriami CALGB jako liczba blastów w szpiku kostnym <5%, liczba neutrofilii > 1 x 10 ⁹ /l, liczba płytek krwi > 100 x 10 ⁹ /l przez co najmniej 30 dni.
	Fielding 2013	Całkowita odpowiedź, definiowana zgodnie z konwencjonalnymi kryteriami morfologicznymi jako liczba limfoblastów <5% oraz prawidłowe parametry krwi. Overall CR to liczba pacjentów, którzy uzyskali CR w jakimkolwiek punkcie czasowym podczas indukcji/konsolidacji.
	Ribera 2010	Całkowita odpowiedź, definiowana jako liczba blastów w szpiku kostnym <5%, brak komórek blastycznych w krwi obwodowej, liczba neutrofilii co najmniej 1,5 x 10 ⁹ /l, liczba płytek krwi co najmniej 100 x 10 ⁹ /l oraz brak dowodów na zajęcie innych tkanek poza szpikiem kostnym.
	Rives 2011	Całkowita odpowiedź, definiowana jako <5% blastów o normalnej budowie komórkowej w rozmazie szpiku kostnego, normalne parametry liczebności krwinek, brak dowodów na zajęcie innych tkanek poza szpikiem kostnym.
	Thomas 2004	Całkowita odpowiedź, definiowana jako liczba blastów w szpiku kostnym o normalnej liczbie komórek lub bogato komórkowym <5%, liczba granulocytów > 1,0 x 10 ⁹ /l, płytki krwi >100 x 10 ⁹ /l, brak dowodów na zajęcie innych tkanek poza szpikiem kostnym.
	Ottmann 2007	Definiowana jako liczba blastów w szpiku kostnym <5%, liczba neutrofilii > 100 x 10 ⁹ /l.
	Ottmann 2002	Całkowita odpowiedź hematologiczna, definiowana jako liczba blastów w szpiku kostnym <5%, brak blastów w krwi obwodowej, liczba neutrofilii ≥1,5 x 10 ⁹ /l, liczba płytek krwi co najmniej 100 x 10 ⁹ /l, brak dowodów na zajęcie innych tkanek poza szpikiem kostnym.
	Wassmann 2002	Całkowita odpowiedź hematologiczna, definiowana jako liczba blastów w szpiku kostnym <5%, brak blastów w krwi obwodowej, liczba neutrofilii ≥1,5 x 10 ⁹ /l, liczba płytek krwi ≥100 x 10 ⁹ /l, brak dowodów na zajęcie innych tkanek poza szpikiem kostnym.
CRi (incomplete CR)	Ottmann 2007	Niekompletna odpowiedź całkowita – spełnienie wymogów dla CR, bez całkowitej poprawy w odniesieniu do liczby krwinek.
CMR (complete marrow response)	Ottmann 2002	Całkowita odpowiedź szpiku kostnego, definiowana jako liczba blastów w szpiku kostnym <5%, brak blastów w krwi obwodowej, brak dowodów na zajęcie innych tkanek poza szpikiem kostnym, liczba neutrofilii co najmniej 1,0 x 10 ⁹ /l, bez poprawy w odniesieniu do liczby płytek krwi (co najmniej 20 x 10 ⁹ /l).
	Wassmann 2002	Całkowita odpowiedź szpiku kostnego, definiowana jako liczba blastów w szpiku kostnym <5%, brak blastów w krwi obwodowej, brak dowodów na zajęcie innych tkanek poza szpikiem kostnym oraz częściowa poprawa hematopojezy.
CCR (complete cytogenetic response)	Ottmann 2002	Całkowita odpowiedź cytogenetyczna, definiowana jako brak metafaz Ph(+).
	Ottmann 2002	Odpowiedź częściowa, definiowana jako liczba blastów w szpiku kostnym i krwi obwodowej <15%.
PR (partial response)	Wassmann 2002	Odpowiedź częściowa, definiowana jako redukcja blastów w szpiku kostnym do 6–25%.
	Ottmann 2007	Odpowiedź częściowa, definiowana jako redukcja blastów w szpiku kostnym do 5–25%.
Mol-CR (molecular complete response)	Ribera 2010	Całkowita odpowiedź molekularna, definiowana jako brak kopii BCR-ABL oraz brak MRD stwierdzany za pomocą cystometrii przepływowej (wartość progowa 0,001%). <i>Major molecular response</i> – poziom kopii ABL-BCR w szpiku kostnym < 50 (oceniany za pomocą RT-PCR), przy stwierdzeniu CCR, brak MRD (oceniany za pomocą cystometrii przepływowej, wartość progowa 0,01%) oraz spełnienie kryteriów CHR.

Punkt końcowy	Badanie	Definicja
	Thomas 2004	Negatywny wyn k badania RT-PCR oraz spełnienie hematologicznych kryteriów CR.
	Wassmann 2005	Całkowita odpowiedź molekularna, definiowana jako negatywny wynik RT-PCR w odniesieniu do obecności MRD w krwi obwodowej i szpiku kostnym. W przypadku potwierdzenia mol-CR po 3 mies. stwierdzano trwałą odpowiedź molekularną.
	Ottmann 2007	Całkowita odpowiedź molekularna, definiowana jako negatywny wynik RT-PCR w odniesieniu do obecności transkryptu BCR-ABL we krwi obwodowej i szpiku kostnym.
Pozostałe		
	Bassan 2010	Czas od uzyskania CR do nawrotu lub zgonu.
	Biondi 2012	Czas od randomizacji (lub daty uzyskania CR dla słabo rokujących pacjentów) do nawrotu, zgonu w trakcie CR lub rozwoju drugiego nowotworu złośliwego.
	de Labarthe 2007	Czas od pierwszej CR do nawrotu lub zgonu.
DFS (disease-free progression)	Ribera 2010	Czas od uzyskania CR do nawrotu lub zgonu w czasie remisji z jakiegokolwiek przyczyny.
	Thomas 2004	Czas od uzyskania CR do nawrotu.
	Wassmann 2005	Czas od rozpoczęcia leczenia do nawrotu lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.
	Ottmann 2007	Czas od pierwszej udokumentowanej całkowitej remisji do nawrotu hematologicznego.
	Biondi 2012	Czas od rozpoczęcia leczenia do pierwszego niepowodzenia leczenia, definiowanego jako oporność, nawrót lub zgon z jakiegokolwiek przyczyny lub stwierdzenie drugiego nowotworu złośliwego.
EFS (event-free survival)	Rives 2011	Czas od rozpoczęcia leczenia do nawrotu lub zgonu.
	Schultz 2009	Czas od włączenia do badania do pierwszego zdarzenia (definiowanego jako niepowodzenie indukcji, nawrót, stwierdzenie nowotworu złośliwego, zgon) lub utraty kontaktu z pacjentem.
	Ottmann 2002	Czas od rozpoczęcia leczenia do momentu nawrotu po początkowej odpowiedzi lub czas do przerwania leczenia ze względu na brak satysfakcjonujących efektów terapeutycznych, wystąpienie działań niepożądanych lub zgon pacjenta z jakiegokolwiek przyczyny.
TTP (time to progression)	Wassmann 2002	Czas od rozpoczęcia leczenia do wystąpienia nawrotu lub do czasu przerwania terapii ze względu na brak satysfakcjonujących efektów terapeutycznych.
	Wassmann 2005	Czas od rozpoczęcia leczenia do momentu progresji choroby (ponowne pojawienie się blastów w szpiku kostnym i/lub krwi obwodowej lub stwierdzenie choroby poza szpikiem kostnym).
	Biondi 2012	
OS (overall survival)	Ottmann 2002	
	Ribera 2010	Czas od rozpoczęcia leczenia do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.
	Rives 2011	
	Thomas 2004	
	Wassmann 2005	Czas od rozpoczęcia leczenia do zgonu.
	Bassan 2010	
	Ottmann 2007	Czas od diagnozy do zgonu.
	de Labarthe 2007	Czas od początku badania do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.

16.4. Formularze ekstrakcji danych z badania

Tabela 42
Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych

Badanie	Porównanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	Interwencja		Kontrola		p ^a
				n	N	n	N	

a) Wartość p dla porównania dwóch interwencji.

Tabela 43.
Formularz do ekstrakcji danych ciągłych

Badanie	Porównanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	Interwencja	Kontrola	p ^a

a) Wartość p dla porównania dwóch interwencji.

16.5. Charakterystyka badań włączonych do analizy

16.5.1. Nowo zdiagnozowana ALL Ph(+)

Bassan 2010 [51]		
<p>Prospektywne badanie obserwacyjne z historyczną grupą kontrolną, którego celem było zbadanie wpływu terapii IMT + CHT na poprawę rezultatów leczenia, redukcję ryzyka przedwczesnego niepowodzenia leczenia, umożliwienie większej liczbie pacjentów otrzymania HSCT, a także wydłużenie przeżycia całkowitego dorosłych pacjentów z ALL Ph(+) w porównaniu z takim samym schematem leczenia, ale nie zawierającym IMT.</p>		
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	
<ul style="list-style-type: none"> pacjenci z nieleczoną ALL Ph(+); wiek >18 lat 	bd	
Oceniane punkty końcowe		
CR, liczba wykonanych HSCT, wczesne zgony, zgony w trakcie leczenia, brak odpowiedzi, OS, DFS, częstość nawrotów, MRD, mutacje, wpływ L-Asp na odpowiedź na leczenie		
Charakterystyka populacji		
	IMT + CHT	CHT
Liczba pacjentów	59	35
Mediana wiek w latach [zakres]	45 [20,4–66]	49,6 [19,5–65,5]
Odsetek mężczyzn	56	51

Bassan 2010 [51]		
Ocena stanu pacjenta wg ECOG [% pacjentów]	bd	bd
Czas od diagnozy	nowo zdiagnozowani	nowo zdiagnozowani
Status choroby [% pacjentów]	bd	bd
Zajęcie OUN [% pacjentów]	7	3
Mediana liczby WBC $\times 10^9/L$ [zakres]	21,7 [0,9–294]	16,4 [0,8–250]
Mediana liczby płytek krwi $\times 10^9/L$ [zakres]	41 [3–347]	28 [4–302]
Mediana poziomu hemoglobiny w g/dL [zakres]	10,7 [3,7–16,5]	10,3 [6,4–16,5]
Interwencja		
	IMT + CHT	CHT
Schemat leczenia IMT	IMT dodawany do każdego cyklu CHT przez kolejne 7 dni od 15 dnia indukcji w dawce 600 mg/d oraz 3 dni przed cyklami konsolidacji aż do allo-HSCT, a w przypadku braku możliwości allo-HSCT pacjenci otrzymywali auto-HSCT i długoterminowe leczenie podtrzymujące IMT 400–600 mg.	ND

Bassan 2010 [51]

Schemat leczenia CHT*

Indukcja:

Chemioterapia C1:

- IDA 10 mg/m², dzień: 1, 2, i.v.;
- VCR 2 mg, dzień: 1, 8, 15, i.v.;
- L-Aspa 6,000 U/m², dzień: 8, 10, 12, 14, 16, 18, i.v.;
- PDN 30 mg/m² BID, dzień: 1–7, i.v./p.o.; oraz 20 mg/m² BID, 8–15;
- IMT 600 mg, dzień: 15–21, p.o.;
- G-CSF 5 µg/kg, dzień 4 do osiągnięcia poziomu neutrofilów > 0.5 × 10⁹/L, s.c.

Konsolidacja:

Chemioterapia C2, C3, C5, C6:

- IDA 12 mg/m² lub 10 mg/m² w cyklu C5–6, dzień: 1, 2, i.v.;
- VCR 2 mg, dzień 1, i.v.;
- Cy 750 mg/m², dzień 2, i.v.;
- DEXA 4 mg BID, dzień: 1–4, i.v./p.o.;
- IMT 600 mg, dzień: -2 to 4, p.o.;
- G-CSF 5 µg/kg, od dnia 4 do prawidłowego poziomu neutrofilów, s.c.

Chemioterapia w wysokich dawkach HD4, 7:

- MTX 1.5 g/m², dzień 1, i.v.;
- Ara-C 2 g/m² BID (1.2 g/m², jeżeli stężenie MTX >25 mmol/l), dzień: 2, 3, i.v.;
- PDN 40 mg BID, dzień: 1–3, p.o.,
- IMT 600 mg, dzień: -2-4, p.o.;
- G-CSF 5 µg/kg, od dnia 4, s.c.

Chemioterapia C8:

- IDA 6 mg/m², dzień: 1, 8, i.v.;
- VCR 1 mg/m², dzień: 1, 8, i.v.;
- PDN 20 mg/m² BID, , dzień: 1–15, p.o.;
- IMT 600 mg, dzień: -2–4, p.o.,

Brak dawcy, po zakończonej konsolidacji:

Hipercykle z wsparciem autologicznego SCT (H/C1, H/C3):

- Eto 100 mg/m² BID, dzień: 1–, i.v.;
- MP 225 mg/m² w 3 podzielonych dawkach, dzień: 1–4, p.o.;
- MEL 100 mg/m², dzień 5, i.v.;
- IMT 600 mg/d, dzień: -2-4, p.o.;
- G-CSF 5 µg/kg, od dnia 7, s.c.;
- reinfuzja autologicznych komórek macierzystych (1–2 × 10⁶/kg komórek CD34+);

Hipercykle z wsparciem autologicznego SCT (H/C2, H/C4):

- MTX 1,5 g/m², dzień 1, i.v.;
- Ara-C 3 g/m² BID lub 2 g/m² BID, jeżeli stężenie MTX > 25 mmol/l, dzień: 2–4, i.v.;
- IMT 600 mg/d, dzień: -2–4, p.o.;
- G-CSF 5 µg/kg, od dnia 7, s.c.;
- reinfuzja autologicznych komórek macierzystych (1–2 × 10⁶/kg komórek CD34+);

Podtrzymanie^b:

- MP 75 mg/m², dzień: 1–28 (mies. 1–24), p.o.;
- MTX 30 mg/tydz., mies. 1–24, p.o./i.m.;
- IMT 600 mg/d, dzień: 1–14 (mies. 1–24), p.o.;
- IMT-LT^a 400–600 mg/d, > 24 mies., p.o.

Profilaktyka OUN*:

- MTX 12.5 mg, IT, dzień: 2 i 16 cyklu C1; 2 cyklu C2; 2 cyklu C3, C5, C6, C8; dzień 1 cykli podtrzymujących 1, 3, 5, 7 (jeżeli wcześniej nie podano H/C);
- Ara-C 50 mg, IT, dzień: jak MTX;
- PDN 40 mg, IT, dzień: jak MTX;
- napromienianie.

Stabilizacja przed SCT

- HD-Cy;
- TBI.

Kointerwencje

Okres leczenia	bd
Mediana okres obserwacji [zakres]	5 [0,6–9,2] lat
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTM	IIIC
Ocena wiarygodności	8/9 (NOS)
Testowana hipoteza wyjściowa	przewagi (<i>superiority</i>)

Bassan 2010 [51]	
Metoda analizy wyników	W odniesieniu do pacjentów leczonych zgodnie z protokołem
Utrata z badania (%)	bd
Lokalizacja badania	wieloośrodkowe
Sponsor badania	Stowarzyszenie Paolo Belli, Włoskie Stowarzyszenie Badań nad Rakiem
Komentarz	
6 pacjentów, wstępnie zakwalifikowanych do grupy IMT + CHT leczono poza protokołem i nie zostali uwzględnieni w analizie	

*Pacjenci z grupy CHT nie otrzymywali IMT; dawki dla pacjentów >59 r.ż.: Ara-C 500 mg/m² (C2–3, C5–6); IDA 8 mg/m² (C1–3) i 6 mg/m² (C5–6, C8); VCR 1 mg/m² (C1–3, C5–6, C8); L-ASP 6000 U; PDN 20 mg/m² BID (C1, C8); DEXA pomijano; Eto 75 mg/m² BID (H/C1); MP 150 mg/m² (H/C1); MEL 70 mg/m² (H/C1); MTX 1 g/m² (HD4, 7, H/C2); Ara-C 1,2 g/m² BID (C4,7, H/C2); IT MTX 10 mg, Ara-C 40 mg (profilaktyka CNS).

a) Pomijano od marca 2005.

b) Również dla pacjentów po H/C.

d) Długoterminowe leczenie IMT.

Biondi 2012

Wieloośrodkowe, niezaślepiene badanie randomizowane, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa IMT w skojarzeniu CHT i allo-HSCT, u pacjentów pediatrycznych z ALL PH(+) w porównaniu ze standardową CHT.

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> ALL PH(+) (obecność t(9;22)(q34;q11) na podstawie testów cytogenetycznych i fuzja genów BCR-ABL na postawie RT-PCR lub FISH); wiek 1–18 lat. 	<ul style="list-style-type: none"> zaburzenia czynności nerek lub wątroby (stopień 2–3 w skali NCI CTC) lub aktywne zakażenia ogólnoustrojowe po leczeniu indukcyjnym

Oceniane punkty końcowe

DFS, EFS, częstość nawrotów, MRD, CR, OS, liczba allo-HSCT, profil bezpieczeństwa

Charakterystyka populacji^a
--

Grupa ryzyka	IMT + CHT	CHT	IMT + CHT^b
	dobrze rokująca	dobrze rokująca	źle rokująca
Liczba pacjentów	46	44	70
Mediana wiek w latach (zakres)	bd	bd	bd
Wiek w momencie diagnozy [% pacjentów]	< 10 lat	61	41
	≥ 10 lat	39	59
Odsetek mężczyzn	63	64	63
Ocena stanu pacjenta wg ECOG [% pacjentów]	bd	bd	bd
Czas od diagnozy	nowo zdiagnozowana	nowo zdiagnozowana	nowo zdiagnozowana
Status choroby	bd	bd	bd
Zajęcie OUN [% pacjentów]	9	9	6
Liczba WBC w μl [% pacjentów]	< 50	63	29
	50–100	13	20
	> 100	24	51
Mediana liczby płytek krwi $\times 10^9/L$	bd	bd	bd
Mediana poziomu hemoglobiny [g/dL]	bd	bd	bd

Biondi 2012		
Interwencja		
	IMT + CHT	
	CHT	
Schemat leczenia IMT	<p>IMT podawany przez 126 dni od zakończenia indukcji w dawce 300 mg/m² w skojarzeniu z CHT podczas fazy IB, a następnie naprzemiennie z CHT w dalszych fazach leczenia do allo-HSCT. W przypadku braku możliwości wykonania HSCT pacjenci kontynuowali leczenie IMT.</p>	ND
Schemat leczenia CHT	<p>Post-indukcja (IB):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cy 1000 mg/m², dzień 1, 28, i.v.; • 6-MP 60 mg/m², dzień 1–28, p.o.; • Ara-C 75 mg/m², dzień 3–6, 10–13, 17–20, 24–27, s.c.; • MTX ≥1 lat < 2 lat = 8 mg; ≥2 lat <3 lat = 10 mg, ≥3 lat = 12 mg, dzień 3, 7, IT; • IMT 300 mg/m², dzień 1–28, p.o. <p>Konsolidacja (HR1):</p> <ul style="list-style-type: none"> • DEXA 20 mg/m², dzień 1–5, p.o./i.v.; • VCR 1,5 mg/m², dzień 1, 6, i.v.; • MTX 5000 mg/m², dzień 1, i.v.; • Ara-C 2000 mg/m², dzień 5, i.v.; • L-ASP 25000 IU/m², dzień 6, i.m.; • Cy 200 mg/m², dzień 2–4, i.v.; • MTX/Ara-C/PDN ≥1 rok i < 2 lata = 8/20/6 mg, >2 lata i <3 lata = 10/26/8 mg, ≥3 lata = 12/30/10 mg, dzień 1, IT; • IMT 300 mg/m², dzień 6–20, p.o. <p>Konsolidacja (HR2):</p> <ul style="list-style-type: none"> • DEXA 20 mg/m², dzień 1–5, i.v. lub p.o.; • VND 3 mg/m², dzień 1, 6, i.v.; • MTX 5000 mg/m², dzień 1, i.v.; • IFO 800 mg/m², dzień 2–4, i.v.; • L-ASP 25000 IU/m², dzień 6, i.m.; • DNR 30 mg/m², dzień 5, i.v.; • MTX/Ara-C/PDN ≥1 rok i < 2 lata = 8/20/6 mg, >2 lata i <3 lata = 10/26/8 mg, ≥3 lata = 12/30/10 mg, dzień 1, IT; • IMT 300 mg/m², , dzień 6–20, p.o. <p>Konsolidacja (HR3):</p> <ul style="list-style-type: none"> • DEXA 20 mg/m², dzień 1–5, p.o. lub i.v.; • Ara-C 2000 mg/m², dzień 1–2, i.v.; • Vep 100 mg/m², dzień 3–5, i.v.; • L-ASP 25000 IU/m², dzień 6, i.m.; • MTX/Ara-C/PDN (≥1 rok i < 2 lata = 8/20/6 mg, ≥2 lata i <3 lata = 10/26/8 mg, ≥3 lata = 12/30/10 mg; dzień 1, IT; • IMT 300 mg/m², dzień 6-20, p.o. <p>Re-indukcja (Protocol II)</p> <ul style="list-style-type: none"> • DEXA 10 mg/m², dzień 1–21, p.o. • VCR 1,5 mg/m², dzień: 8, 15, 22, 29, i.v.; • DXR 25 mg/m², dzień 8, 15, 22, 29, i.v.; • L-ASP 10000 IU/m², dzień 8, 11, 15, 18, i.m.; • Cy 1000 mg/m², dzień 36, i.v.; • 6-ThG 60 mg/m², dzień 36–49, p.o.; • Ara-C 75 mg/m², dzień 38–41, 45–48, s.c.; • MTX (≥ 1 rok i < 2 lata = 8 mg, ≥2 lata i <3 lata = 10 mg, ≥3 lata = 12 mg, dzień 38, 45, IT; • IMT300 mg/m², dzień 36–63, p.o. <p>Przejęciowe Podtrzymywanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 6-MP 50 mg/m², dzień 1–29, p.o.; • MTX 20 mg/m², dzień 8, 15, 22, 29, p.o.; • napromienianie(1,4-1,7 Gy.) <p>Podtrzymanie (kontynuacja leczenia):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 6-MP 50 mg/m²/d do 728 dnia od diagnozy, p.o.; • MTX 20 mg/m² tygodniowo do 728 dnia od diagnozy, p.o. <p>HSCT rekomendowane u wszystkich pacjentów, dla których zidentyfikowano dawcę</p>	
Kointerwencje	bd	
Okres leczenia	126 dni	

Biondi 2012	
Mediana okresu obserwacji [przedział międzykwartylowy]	3,1 [2–4,6] ^c roku
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTM	IIA
Ocena wiarygodności	3/5 (Jadad)
Randomizacja	centralna, metoda permutowanych bloków
Ukrycie kodu alokacji	prawidłowe
Testowana hipoteza wyjściowa	przewagi (<i>superiority</i>)
Metoda analizy wyników	ITT
Utrata z badania (%)	pacjenci dobrze rokujący ^d : IMT + CHT: 1/46 (2%) utrata z okresu obserwacji CHT: 0/44 pacjenci źle rokujący: IMT + CHT: 0/70
Lokalizacja badania	wieloośrodkowe
Sponsor badania	firma Novartis udostępniła IMT za darmo
Komentarz	

Pacjenci, którzy po terapii indukcyjnej uzyskali wczesną odpowiedź oraz CR byli randomizowani do dwóch grup: IMT + CHT lub CHT, z kolei Ci, którzy nie uzyskali wczesnej odpowiedzi i CR otrzymywali IMT + CHT i byli analizowani osobno.

a) Do badania zrekrutowano 178 pacjentów, 18 wykluczono po leczeniu indukcyjnym.

b) Pacjenci nie byli poddani randomizacji, bezpośrednio otrzymali terapię MT i CHT i byli analizowani osobno.

c) Dane dla 178 pacjentów.

d) 18 pacjentów ze 108 dobrze rokujących zostali wykluczeni przed randomizacją: 10 z powodu decyzji lekarzy, 8 z powodu wycofania zgody.

Burke 2009a [53]		
Retrospektywne badanie obserwacyjne z grupą kontrolną, którego celem była ocena wpływu imatynibu podawanego przed i po allo-HSCT na wyniki HSCT i czynność serca w porównaniu z brakiem terapii IMT przed/po HSCT, u pacjentów z ALL Ph(+).		
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	
<ul style="list-style-type: none"> ALL Ph(+); pacjenci po HSCT. 	bd	
Oceniane punkty końcowe		
OS, DFS po 4 latach, RFS, częstość nawrotów po HSCT, śmiertelność związana z przeszczepem, profil bezpieczeństwa, GVHD, czynność serca		
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	IMT	non-IMT
Liczba pacjentów	15	17
Średni wiek w momencie HSCT [zakres]	17,8 [4,0–42]	29,3 [2,8–55,2]
Odsetek mężczyzn	60	53
Ocena stanu pacjenta wg ECOG [% pacjentów]	bd	bd
Mediana czasu od momentu diagnozy do HSCT [dni]	164	154
Status choroby przed HCT [% pacjentów]	CR1	69
	CR2	31
		65
		35

Burke 2009a [53]			
	inny	13 ^a	0
	Obecność Ph (+) [% pacjentów]	87	100
	Zajęcie OUN [% pacjentów]	bd	bd
	Wcześniejsze leczenie	leczenie antracyklinami 96,9% (z wyjątkiem 1 pacjenta z uwagi na zawał serca w wywiadzie)	
	Liczba WBC ×10⁹/L	bd	bd
	Mediana liczby płytek krwi ×10⁹/L	bd	bd
	Mediana poziomu hemoglobiny [g/dL]	bd	bd
Interwencja			
		IMT	non-IMT
	Schemat leczenia IMT	IMT stosowany w dawce 240–340 mg/m ² u dzieci i 400–800 mg/m ² u dorosłych przed lub po HSCT (60% przed HSCT, 13% przed/po HSCT, 13% po HSCT i 13% w nawrocie).	IMT stosowany tylko w przypadku nawrotu po HSCT (35% pacjentów).
	Schemat leczenia CHT	Leczenie przed HCT: Cy 120mg/kg; TBI (1320-1375 cGy); FLU, Eto. Większość pacjentów (97%) otrzymywało wcześniej antracykliny.	
		Cy/TBI: 27% Cy/FLU/TBI: 67% Cy/Eto/TBI: 7% Eto/TBI: 0%	Cy/TBI: 59% Cy/FLU/TBI: 18% Cy/Eto/TBI: 18% Eto/TBI: 6%
	Kointerwencje	profilaktyka GVHD: CsA/MTX: 20% CsA/MMF: 67% CsA/PDN/ATG: 13%	profilaktyka GVHD: CsA/MTX: 71% CsA/MMF: 18% CsA/PDN/ATG: 12%
	Okres leczenia [dni]	IMT po HSCT: 245 dni	
	Mediana okresu obserwacji [lata.]	0,93 [0,04–4,86] roku	
Metodyka			
	Typ i podtyp badania wg AOTM	IIID	
	Ocena wiarygodności	7/9 (NOS)	
	Testowana hipoteza wyjściowa	bd	
	Metoda analizy wyników	W odniesieniu do wszystkich pacjentów (ITT)	
	Utrata z badania (%)	bd	
	Lokalizacja badania	jednośrodkowe	
	Sponsor badania	Fundacja Children's Cancer Research	
Komentarz			
	W badaniu wzięli udział zarówno dorośli jak i dzieci.		
a) Jeden pacjent z mutacją t(9, 10) i amplifikacją <i>abl</i> w CR2 oraz jeden pacjenta z ALL z komórek linii T i amplifikacją <i>abl</i> w CR2.			
Burke 2009b [73]			
Retrospektywne badanie obserwacyjne, którego celem była ocena roli imatynibu podawanego przed i po allo-HSCT, a także rodzaju dawcy i statusu remisji w grupie pediatrycznych pacjentów z ALL Ph(+).			

Burke 2009b [73]		
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	
<ul style="list-style-type: none"> ALL Ph(+); pacjenci po HSCT. 	bd	
Oceniane punkty końcowe		
OS, DFS, ryzyko nawrotu, liczba zgonów związanych z przeszczepem, nawroty, GVHD		
Charakterystyka populacji		
	IMT	non-IMT
Liczba pacjentów	13	24
Średni wiek w momencie HSCT (zakres)	8,31 [2,8–16,4]	6,63 [1,4–13,5]
Odsetek mężczyzn	77	54
Ocena stanu pacjenta wg ECOG [% pacjentów]	bd	bd
Mediana czasu od momentu diagnozy do HSCT	581 dni	505 dni
Status choroby przed HSCT [% pacjentów]	CR1	67
	CR2	29
	CR3	4
Zajęcie OUN [% pacjentów]	bd	bd
Wcześniejsze leczenie	CHT	CHT
Liczba WBC/ μ l	bd	bd
Mediana liczby płytek krwi $\times 10^9/l$	bd	bd
Mediana poziomu hemoglobiny [g/dl]	bd	bd
Interwencja		
	IMT	non-IMT
Schemat leczenia IMT	IMT stosowany w dawce 240–340 mg/m ² przed lub po HCT (38% przed HSCT, 46% przed/po HCT, 15% po HSCT).	IMT stosowany tylko w przypadku nawrotu po HSCT (4% pacjentów).
Schemat leczenia CHT	Większość pacjentów przed HCT była leczona według schematu BMF (Berlin-Frankfurt-Munster) według Children Cancer Group (CCG) lub protokołów COG. Leczenie przed HCT: Cy (120mg/kg); TBI (1200-1375 cGy); IMT (240–340 mg/m ² /day.), FLU, Eto	
	Bu/Cy : 0% Cy/TBI: 23% Cy/Flu/TBI: 69% Cy/Eto/TBI: 8%	Bu/Cy :4% Cy/TBI: 63% Cy/Flu/TBI: 0% Cy/Eto/TBI: 33%
Kointerwencje	profilaktyka GVHD: CsA/MTX: 15% CsA/MMF: 69% CsA/PDN/ATG: 15%	profilaktyka GVHD: CsA/MTX: 79% CsA/MMF: 0% CsA/PDN/ATG: 13% Elutriacja: 8%
Mediana okresu leczenia [mies.]	IMT przed HSCT: 3 [1–27] IMT po HSCT: 8 [2–10]	
Mediana okres obserwacji [lata.]	1,93 [0,11–12,74]	
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTM	IIID	

Burke 2009b [73]	
Ocena wiarygodności	7/9 (NOS)
Testowana hipoteza wyjściowa	przewagi (<i>superiority</i>)
Metoda analizy wyników	W odniesieniu do wszystkich pacjentów (ITT)
Utrata z badania (%)	bd
Lokalizacja badania	jednośrodkowe
Sponsor badania	Fundacja Children's Cancer Research
Komentarz	
Część pacjentów (≤16 mogła zostać opisana również w badaniu Burke 2009a)	

de Labarthe 2007 (GRAAPH-2003) [54–56]		
<p>Prospektywne badanie obserwacyjne z historyczną grupą kontrolną (z badania LALA-94, w którym pacjenci stosowali zbliżony schemat CHT bez IMT), którego celem była długoterminowa ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii IMT stosowanym w dwóch schematach w połączeniu z CHT (HAMI lub DIV) u pacjentów z nowo zdiagnozowaną ALL Ph(+).</p>		
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	
<ul style="list-style-type: none"> • nowo zdiagnozowani pacjenci z ALL Ph(+); • wiek 15–59 lat. 	<ul style="list-style-type: none"> • mieloproliferacyjne choroby, w tym CML w wywiadzie. 	
Oceniane punkty końcowe		
OS, DFS, CR, MRD, odsetek pacjentów z HSCT, nawrót choroby, profil bezpieczeństwa		
Charakterystyka populacji		
	IMT+CHT	CHT (LALA-94)
Liczba pacjentów	45	198
Mediana wieku w latach [zakres]	45 [16–59]	bd
Odsetek mężczyzn	56	bd
Ocena stanu pacjenta wg ECOG [% pacjentów]	bd	bd
Czas od diagnozy	nowo zdiagnozowani	bd
Status choroby [% pacjentów]	bd	bd
Zajęcie OUN [% pacjentów]	9	bd
Mediana WBC x 10⁹/L	11,1 [1,1–159]	bd
Mediana płytek krwi x 10⁹/L	bd	bd
Poziom hemoglobiny (mediana)	bd	bd
Interwencja		
	IMT+CHT	CHT (LALA-94)
Schemat leczenia IMT	<p>Pacjenci z dobrą odpowiedzią na przedleczenie kortykosteroidami i indukcję I kontynuowali indukcję bez IMT, następnie IMT w dawce 600 mg w fazie konsolidacji w połączeniu z HAM aż do HSCT. Pacjenci ze słabą odpowiedzią na przedleczenie kortykosteroidami i indukcję I otrzymywali IMT w dawce 800 mg w fazie indukcji II w połączeniu z DIV aż do HSCT.</p>	ND

de Labarthe 2007 (GRAAPH-2003) [54–56]

Schemat leczenia CHT	<p>Przedleczenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PDN 60 mg/m², dni -7 do -1, p.o.; • MTX 15 mg dni -7 do -4, i.t. <p>Standardowa indukcja (tydzień 1–2):</p> <ul style="list-style-type: none"> • DNR 50 mg/m², dni 1–3, i.v.; • Cy 750 mg/m² dzień 1, i.v.; • VCR 2 mg dni 1, 8, i.v.; • PDN 60 mg/m², dni 1–14, p.o.; • L-Asp 6000 IU/m² dni: 8, 10, 12, i.v.; • leczenie dokanałowe: MTX 15 mg, Ara-C 40 mg, Dexa 40 mg, dni: 1, 8. <p>Standardowa indukcja (tydzień 3–4):</p> <ul style="list-style-type: none"> • DNR 30 mg/m², dni: 15–16, i.v.; • Cy 750 mg/m², dzień: 15, i.v.; • VCR 2 mg, dni: 15, 22, i.v.; • L-Asp 6000 IU/m², dni: 20, 22, 24, 26, 28, i.v.; • G-CSF lenograstim 15 µg/m², od 17 dnia, i.v. lub s.c.; <p>DIV kombinacja:</p> <ul style="list-style-type: none"> • VCR 2 mg, dni: 1, 8, 15, 22, i.v.; • Dexa 40 mg, dni: 1–2, 8–9, 15–16, 22–23, p.o. lub i.v.; • IMT 800 mg, od dnia 1. do HSCT, p.o.; • leczenie dokanałowe: MTX 15 mg, Ara-C 40 mg, Dexa 40 mg, dni: 1, 8, 15, 22; <p>Konsolidacja (HAM+IM):</p> <ul style="list-style-type: none"> • MIT 10 mg/m², dni: 1–3, i.v.; • Ara-C 2000 mg/m², dni: 1–4, i.v.; • IMT 600 mg, od dnia 1. do HSCT, p.o.; • leczenie dokanałowe: MTX 15 mg, Ara-C 40 mg, Dexa 40 mg, dni: 8, 15; • G-CSF filgrastim 5 µg/kg, od dnia 9, s.c. lub i.v. 	<p>Schemat CHT (HAM) stosowany w badaniu LALA-94: Indukcja: PDN, VCR, Cy, antracykliny (DNR lub IDR) Konsolidacja: MTX, Ara-C.</p>
	Kointerwencje	Grupa IMT + CHT: leczenie przed HSCT (wysokie dawki CTX i TBI), profilaktyka choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (MTX, cyklosporyna)
Okres leczenia (mediana)	Grupa IMT + CHT: Terapia IMT w grupie HAMI: 45 dni [35–52] Terapia IMT w grupie DIV: 35 dni [24–53]	
Mediana okresu obserwacji	11 miesięcy ^a (dotyczy grupy IMT + CHT)	
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTM	IIIC	
Ocena wiarygodności	6/9 (NOS)	
Testowana hipoteza wyjściowa	bd	
Metoda analizy wyników	W odniesieniu do wszystkich pacjentów (ITT), nawrót choroby w odniesieniu do pacjentów, którzy uzyskali CR (43 osoby) (w grupie IMT + CHT)	
Utrata z badania (%)	bd	
Lokalizacja badania	bd	
Sponsor badania	Grants z Le Programme Hospitalier de Recherche Clinique (P0200701 i P030425 / AOM03081)	
Komentarz		
Z grupy 45 pacjentów z badania GRAAPH–2003: 14 miało dobrą wczesną odpowiedź na przedleczenie kortykosteroidami i indukcję I kontynuowali indukcję bez IMT, następnie IMT w dawce 600 mg w fazie konsolidacji w połączeniu z HAM (schemat mitoksantron z pośrednią dawką cytarabiny). Natomiast grupa 31 pacjentów ze słabą odpowiedzią na przedleczenie kortykosteroidami i indukcję I otrzymywali IMT w dawce 800 mg w fazie indukcji II w połączeniu z DIV (schemat winkrystyna z deksametazonem) aż do HSCT.		

a) Okres obserwacji dla badania głównego, w niniejszej analizie przedstawiono również wyniki dla dłuższego okresu obserwacji wynoszącego 2,46 roku [0,05–4,98].

Delannoy 2006 [57, 58]

Prospektywne badanie obserwacyjne z historyczną grupą kontrolną, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa IMT w leczeniu konsolidacyjnym/ratunkowym oraz terapii podtrzymującej starszych pacjentów (> 55 lat) z ALL Ph(+) uprzednio nieotrzymujących leczenia.

Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia	
<ul style="list-style-type: none"> pacjenci z nowo zdiagnozowaną ALL Ph(+); wiek > 55 lat. 		<ul style="list-style-type: none"> aktywna inna choroba nowotworowa stężenie kreatyniny w surowicy > 2 × ULN i bilirubiny > 1,5 × ULN, chyba że w wyniku zajęcia wątroby przez komórki blastyczne, poziom aminotransferazy > 2,5 × ULN i choroba serca w stopniu > 2. w skali NYHA) 	
Oceniane punkty końcowe			
OS, CR po leczeniu konsolidacyjnym oraz indukcyjnym, RFS, wpływ wrażliwości na sterydy na CR oraz OS, MRD, profil bezpieczeństwa			
Charakterystyka populacji			
Cecha populacji	IMT + CHT	CHT	
Liczba pacjentów	30	21	
Mediana wieku w latach [zakres]	65,8 [58–78]	61,3 [56,1–67,1]	
Odsetek mężczyzn	53	19	
Ocena stanu pacjenta wg ECOG [% pacjentów]	0	27	14
	1	57	48
	2	13	29
	3	3	10
Status choroby [% pacjentów]	bd	bd	
Zajęcie OUN [% pacjentów]	3	0	
Mediana liczby WBC ×10 ⁹ /L [zakres]	15,5 [1,4–116]	15 [2,2–103]	
Liczba płytek krwi < 100 ×10 ⁹ /L [% pacjentów]	63	62	
Poziom hemoglobiny < 10g/dL [% pacjentów]	56,6	52	
Interwencja			
	IMT + CHT	CHT	
Schemat leczenia IMT	IMT od konsolidacji w dawce 600 mg/dobę podawany w skojarzeniu ze steroidem, naprzemiennie z CHT. Pacjentom uzyskującym CR po konsolidacji oferowano leczenie podtrzymujące, składające się z dwóch 2-mies. bloków zawierających IMT.	ND	

Delannoy 2006 [57, 58]

Schemat leczenia CHT	<p>Przedleczenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • MPD 40mg/m²/dz., dzień: -7-0; • MTX 10mg, dzień: -7-0, i.t.; <p>Indukcja (dzień 1-35):</p> <ul style="list-style-type: none"> • VCR 1mg/m², dzień: 1, 8, 15, 22; • Cy 400mg/m², dzień: 1, 8, 15, 22; • DNR 40 mg/m², dzień: 1, 8, 15, 22a; • MPD 60mg/m², co 2 dzień, dzień 1-22; • MTX 10mg, 2 razy, i.t.; <p>Konsolidacja/leczenie ratunkowe (dzień 39-95):</p> <ul style="list-style-type: none"> • IMT 600 mg/dz.; • MPD 96 mg, dzień: 49-52 i 79-82; • MTX 10 mg, dwa razy, i.t.; <p>Blok 1 (dzień 96-155):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 6-MP 60 mg/m², dzień: 96-126; • napromienianie 18 grejów w 10 dawkach, od dnia 96; • DNR 40mg/m², dzień 127; • Ara-C 60 mg/m², dzień: 127-131, s.c.; • Asp 500U/kg, dzień: 127-131, i.v. lub s.c. <p>Blok 2/4 (dzień 156-215/276-335):</p> <ul style="list-style-type: none"> • IMT 600 mg/dz.; • MPD 96 mg, dzień: 169-172; 197-200, 289-292, 317-320. <p>Blok 3 (dzień 216-275):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ara-C 1 g/m², BID, dzień: 216-221, 2-godz. ciągła infuzja i.v.; • MIT 10 mg/m², dzień 216 i 217, i.v.; • W razie poprawy: 6-MP 60 mg/m²/d. <p>Blok 5 (R*-336):</p> <ul style="list-style-type: none"> • VCR 0,4 mg/dz., dzień: 336-339, ciągły wlew i.v.; • DOX 9 mg/m², dzień: 336-339, ciągły wlew i.v.; • MPD 96 mg, dzień: 336-339. <p>Blok 6, 8, 10 (dzień R*-395, R*-455, R*-730):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 6-MP 60 mg/m²/dz.; • MTX 20 mg/m²/tydz., p.o.; <p>Blok 7 (dzień R*-396):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eto 200mg/m², dzień 396; • Cy 1 g/m², dzień 396. <p>Blok 9 (dzień R*-456):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cy 650 mg/m², dzień 456; • Ara-C 75mg/m², dzień 456-459, s.c.; • ThG 60 mg/m², dzień 457-469. <p>Allo-HSCT było dozwolone</p>	<p>Schemat leczenia z badania Delannoy 2002 [92]</p> <p>Indukcja:</p> <ul style="list-style-type: none"> • VCR (1 mg/m²) lub VND (2 mg/m²)^b; • Cy 400 mg/m²/tydz., przez 4 tyg., i.v.; • DNRa 40 mg/m²/tydz., przez 2-4; • PDN 60 mg/m², co drugi dzień, dzień: 1-22; • MTX 10 mg, tydzień 1 i 4, i.t.; <p>Konsolidacja 1^c:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ara-C 1 g/m², BID, dzień: 1-3, 2-godz. wlew i.v.; • MIT 10 mg/m², dzień: 3 i 4. <p>IFN + napromienianie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • INFα-2b 3 × 3 MU/tydz., przez 3 mies., s.c., • napromienianie 18 grejów; • MTX 10 mg., 2 razy, i.t.; <p>Konsolidacja 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> • VCR 0,4 mg/dz.; • ADM 9 mg/m²/dz., przez 4 dni, i.v., • Dexa 40 mg, i.v.; <p>Podtrzymanie (18 mies.)^d:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 6-MP 60 mg/m²/dz., p.o.; • MTX 12 mg/m²/tydz, i.m.; <p>Allo-HSCT było dozwolone (choć nie uwzględnione w protokole)</p>
	Kointerwencje	G/GM-SCF – w trakcie leczenia indukcyjnego (możliwe/niewymagane)
Okres leczenia	730 dni	
Okres obserwacji (mediana)	64 miesiące ^e	
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTM	IIIC	
Ocena wiarygodności	7/9 (NOS)	
Testowana hipoteza wyjściowa	bd	
Metoda analizy wyników	mITT	
Utrata z badania (%)	bd	
Lokalizacja badania	wieloośrodkowe	

Delannoy 2006 [57, 58]**Sponsor badania**

firma Novartis udostępniła IMT za darmo

Komentarz

Grupa kontrolna z innego badania przeprowadzonego przez tych samych badaczy w okresie, kiedy leczenie IMT nie było stosowane.

*R-poprawa (uzyskanie poziomu neutrofilów na poziomie $1 \times 10^9/L$ i poziomu płytek krwi $75 \times 10^9/L$);

a) ostatnie dwa kursy DNR pomijano u pacjentów z liczbą komórek blastycznych $< 20\%$;

b) pacjenci zostali randomizowani do grupy VCR lub VND;

c) pacjentom, którzy nie osiągnęli CR po leczeniu indukcyjnym zaproponowano leczenie ratujące (identyczne jak konsolidacja 1), po którym w razie osiągnięcia CR pacjent konsolidacyjnego otrzymywał dodatkowy cykl konsolidacji 1;

d) lekarz mógł zmniejszyć dawkę na podstawie liczby krwinek (przerwanie leczenia: neutrofile $< 1 \times 10^9/l$, płytki krwi $< 50 \times 10^9/l$; zmniejszenie dawki o 50%: neutrofile $< 1,5 \times 10^9/l$ i $> 1 \times 10^9/l$, płytki krwi $< 100 \times 10^9/l$ i $> 50 \times 10^9/l$);

e) Całkowity okres obserwacji (publikacja dodatkowa Delannoy 2009).

Fielding 2013 [59]

Prospektywne badanie z historyczną grupą kontrolną, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa leczenia ALL Ph(+) IMT w połączeniu z CHT w porównaniu z leczeniem CHT przed wprowadzeniem do schematu terapeutycznego IMT (pre-IMT).

Kryteria włączenia

- pacjenci z nowo zdiagnozowaną ALL Ph(+);
- wiek 15–65 lat;
- $>25\%$ limfoblastów w szpiku kostnym.

Kryteria wykluczenia

bd

Oceniane punkty końcowe

OS, RFS, EFS, przeżycie wolne od zgonu

Charakterystyka populacji

	IMT + CHT	CHT
Liczba pacjentów	175	266
Mediana wieku w latach (zakres)	42 [16–64]	40 [15–60]
Odsetek mężczyzn	63	56
Ocena stanu pacjenta wg ECOG [% pacjentów]	bd	bd
Czas od diagnozy	nowo zdiagnozowani	
Status choroby [% pacjentów]	bd	bd
Zajęcie OUN [% pacjentów]	2	5
Wcześniejsze leczenie	bd	bd
Mediana WBC [zakres] $\times 10^9/L$	21 [0,5–491]	26,8 [1,5–438]
Mediana płytek krwi	bd	bd
Poziom hemoglobiny	bd	bd

Fielding 2013 [59]		
Interwencja		
	IMT + CHT	CHT
Schemat leczenia IMT	<p>Pacjenci leczeni tuż po wprowadzeniu IMT do schematu terapeutycznego (po 2003 r.) otrzymywali IMT po indukcji w dawce 400mg/dobę przez miesiąc w monoterapii, z możliwością zwiększenia dawki do 600 mg (grupa „późna IMT”); po 2005 r. IMT stosowany był od drugiego cyklu indukcji w połączeniu z CHT (grupa „wczesna IMT”).</p> <p><u>Pacjenci z allo-HSCT</u>: IMT tuż po przeszczepie przez 2 lata</p> <p><u>Pacjenci bez allo-HSCT</u>: ciągłe podawanie IMT 600 mg/dobę w połączeniu z CHT w fazie konsolidacji i podtrzymania jeśli tolerowane.</p>	ND
Schemat leczenia CHT	<p>Indukcja faza I:</p> <ul style="list-style-type: none"> • DNR 60°mg/m² i.v. tygodniowo • VCR 1,4°mg/m² (max. 2°mg na dawkę) i.v. przez 4 tygodnie • PDN 60°mg/m² p.o. dziennie przez 28 dni • L-Asp 10°000°units/m² i.m. lub i.v. w dniach 17–28 • MTX 12,5 mg i.t. w dniach 15–24 <p>Indukcja faza II :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cy 650°mg/m² i.v. w dniach: 1, 15, 29 • Ara-C 75°mg/m² i.v. w dniach: 1–4, 8–11, 15–18, 22–25 • 6-MP 60°mg/m² p.o. codziennie przez 28 dni • MTX i.t. w dniach: 1, 8, 15, 22 <p>Intensyfikacja:</p> <ul style="list-style-type: none"> • HD-MTX 3°mg/m² i.v. w dniach: 1,8, 22 • Asp 10°000 iu i.m. w dniach: 2, 9, 23 <p>Konsolidacja cykl I:</p> <ul style="list-style-type: none"> • VCR 1,4°mg/m² i.v. w dniach: 1,8, 15, 22 • Ara-C 75°mg/m² i.v. w dniach: 1–5 • Etopozyd (VP16) 100°mg/m² i.v. w dniach: 1–5 • Dexa 10°mg/m² p.o.w dniach: 1–28 <p>Konsolidacja cykl II:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ara-C 75°mg/m² i.v. • Etopozyd (VP16) 100°mg/m² i.v. <p>Konsolidacja cykl III:</p> <ul style="list-style-type: none"> • DNR 25°mg/m² w dniach: 1,8,15, 22 • Cy 650°mg/m² i.v. w dniu 29 • Ara-C 75°mg/m² i.v. w dniach: 31–34 i 38–41 • Tioguanina (TG) 60°mg/m² p.o. w dniach: 29–42 <p>Konsolidacja cykl IV identyczny jak cykl II</p> <p>Leczenie podtrzymujące (w ciągu 18 miesięcy od rozpoczęcia leczenia):</p> <ul style="list-style-type: none"> • MP 75°mg/m² p.o. dziennie • MTX 20°mg/m² p.o. tygodniowo • VCR 1,4°mg/m² i.v. co 3 miesiące • PDN 60°mg/m² p.o. przez 5 dni co 3 miesiące w takim samym czasie co VCR • Ara-C 50 mg i.t. co 3 miesiące przez 1 rok <p>Pacjenci z allo-HSCT: terapia mieloablacyjna (etoposyd i TBI)</p>	
Kointerwencje	U pacjentów z zajęciem OUN białaczką, stosowano radioterapię równocześnie z fazą II	
Okres leczenia (mediana)	bd	bd
Mediana okresu obserwacji	4,75 roku	10,4 roku
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTM	IIIC	
Ocena wiarygodności	7/9 (NOS)	
Testowana hipoteza wyjściowa	bd	
Metoda analizy wyników	W odniesieniu do wszystkich pacjentów (ITT)	

Fielding 2013 [59]		
Utrata z badania (%)	bd	
Lokalizacja badania	wieloośrodkowe (UK, USA)	
Sponsor badania	Medical Research Council (UK), Leukemia and Lymphoma Research UK, granty od ECOG (USA), firma Novartis udostępniła IMT za darmo	
Komentarz		
W badaniu 175 pacjentów podzielono na 2 grupy: „późny IMT” – 86 pacjentów (IMT podawano po fazie indukcji w monoterapii), „wczesny IMT” – 89 pacjentów (IMT podawano w II fazie indukcji CHT). Wyniki badań porównano z historyczną grupą kontrolną (266 pacjentów leczonych w tych samych ośrodkach przed 2003 rokiem).		
Ottmann 2007 [65, 66]		
Wieloośrodkowe, niezaślepienie badanie randomizowane, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa IMT w I linii terapii indukcyjnej starszych pacjentów (> 55 lat) z ALL Ph(+) lub CML w fazie przełomu blastycznego w porównaniu z CHT.		
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	
<ul style="list-style-type: none"> • nowo zdiagnozowana Ph(+) lub Bcr/Abl(+) ALL lub CML w fazie przełomu blastycznego; • wiek > 55 lat; • pacjenci niekwalifikujący się do allo-HSCT; • pacjenci nieleczeni wcześniej chemioterapią z wyjątkiem przedleczenia zgodnego z protokołem GMALL; • status WHO ≤ 2. 	<ul style="list-style-type: none"> • aktywne zajęcie OUN; • poważne zaburzenia czynności narządów; • infekcja HIV. 	
Oceniane punkty końcowe		
CHR, mol-CR, nawrót, zgony, zaprzestanie leczenia, PR, DFS, OS, MRD, stan szp ku kostnego, tolerancja, profil bezpieczeństwa, lekooporność, zajęcie OUN,		
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	IMT + CHT	CHT
Liczba pacjentów	28	27
Mediana wieku w latach [zakres]	66 [54–79]	68 [58–78]
Odsetek mężczyzn	43	48
Ocena stanu pacjenta wg ECOG [% pacjentów]	bd	bd
Czas od diagnozy	nowo zdiagnozowana	nowo zdiagnozowana
Status choroby [% pacjentów]	bd	bd
Zajęcie OUN [% pacjentów]	0	0
Mediana liczby WBC ×10 ⁹ /L [zakres]	25 [1–350] ^a	16 [0,7–193] ^a
Liczba płytek krwi w momencie diagnozy ×10 ⁹ /L [zakres]	36 [3–291]	39 [10–234]
Poziom hemoglobiny	bd	bd
Interwencja		
	IMT + CHT	CHT
Schemat leczenia IMT	IMT w monoterapii w dawce 600 mg/dobę przez 4 tyg. indukcji, a następnie w skojarzeniu z CHT w kolejnych fazach leczenia.	Brak w indukcji. IMT 600 mg/dobę podawany w skojarzeniu z CHT od konsolidacji.

Ottmann 2007 [65, 66]**Schemat leczenia CHT****Faza wstępna^b:**

- DEXA 10 mg/m², dzień 1–5, p.o.;
- Cy 200 mg/m², dzień 3, 4, 5, i.v.;
- MTX 12 mg, dzień 1, IT.

Indukcja:

- DEXA 10 mg/m², dzień 7, 8, 14–17, p.o.;
- VCR 1 mg, dzień 7, 14, i.v.;
- IDA 8 mg/m², dzień 7, 8, 14, 15, 0,5-h wlew i.v.;
- Cy 500 mg/m², dzień 21, 35, 1-h wlew i.v.;
- Ara-C 60 mg/m², dzień 22–25, 29–32, i.v.;
- MTX/AraC/DEXA 2/40/4 mg, dzień 13, 21, 28, 35, IT;
- G-CSF 5 µg/kg, dzień 7 do osiągnięcia ANC > 1×10⁹/L, s.c.;
- IMT^c 600 mg/d, p.o.

Konsolidacja 1, 3, 5:

- MTX 500 mg/m², dzień 1, 15, 24-h wlew i.v.;
- 6-MP 25 mg/m², dzień 1–20, p.o.;
- IMT 600 mg/d, p.o.;

Konsolidacja 2, 4:

- Ara-C 75 mg/m², dzień 1–5, 1-h wlew i.v.;
- VM26 60 mg, dzień 1–5, 1-h wlew i.v.;
- IMT 600 mg/d, p.o.

Re-indukcja^d:

- DEXA 10 mg/m², dzień 1–8, p.o.;
- VCR 1 mg, dzień 1, i.v.;
- IDA 10 mg/m², dzień 1, 4, 8, 0,5-h wlew i.v.;
- Cy 500 mg/m², dzień 10, i.v.;
- Ara-C 60 mg/m², dzień 12–15, 1-h wlew i.v.;
- 6-MP 60 mg/m², dzień 26–46, p.o.;
- MTX/AraC/DEXA 12 mg, dzień 1, IT;
- G-CSF 5 µg/kg, dzień 6 aż do osiągnięcia ANC > 1×10⁹/L, s.c.;
- IMT 600 mg/d, p.o.

Podtrzymanie: IMT 600 mg/d, p.o. aż do nawrotu (niesprecyzowane w protokole, stosowane wg uznania badacza).

Kointerwencje	bd
Okres leczenia	52 tyg. (4 tyg. faza randomizowana)
Mediana okresu obserwacji (mies.)	bd (4 tyg. faza randomizowana)
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTM	IIA
Ocena wiarygodności	1/5 (Jadad)
Randomizacja	centralna, bd na temat metody
Ukrycie kodu alokacji	prawidłowe
Testowana hipoteza wyjściowa	przewagi (superiority)
Metoda analizy wyników	mITT
Utrata z badania (%)	bd
Lokalizacja badania	wieloośrodkowe
Sponsor badania	BMBF Competence Network "Acute Leukemias", the German Genome Research Network (NGFN), the Wilhelm Sander Stiftung and the Adolf-Messer Foundation i Novartis Pharma AG
Komentarz	
Faza randomizowana badania obejmowała 4 tygodnie leczenia indukcyjnego, w którym pacjenci w grupie badanej stosowali IMT w monoterapii, a w grupie kontrolnej CHT, po tym okresie wszyscy otrzymywali leczenie konsolidacyjne IMT + CHT i w zależności od odpowiedzi na leczenie – kolejne fazy leczenia. Pacjenci, u których po 2 tygodniach leczenia nie nastąpiła redukcja poziomu blastów, mogli zmienić leczenie w okresie indukcji.	

- a) Dotyczy 26 i 21 pacjentów odpowiednio w grupie IMT + CHT i CHT.
 b) Przed randomizacją.
 c) Dotyczy grupy IMT + CHT.
 d) Leczenie wdrażano po 2. etapie leczenia konsolidacyjnego.

Ribera 2010 [60, 93]

Prospektywne badanie obserwacyjne z historyczną grupą kontrolną (z badania ALL93), którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa intensywnej CHT skojarzonej z IMT w leczeniu indukcyjnym i konsolidacyjnym, a także po HSCT u 30 pacjentów z nowo zdiagnozowaną ALL Ph(+). W badaniu przedstawiono wyniki porównania ocenianej interwencji z grupą kontrolną z badania ALL93, w którym pacjenci stosowali taki sam schemat CHT bez IMT.

Kryteria włączenia

- pacjenci z nowo zdiagnozowaną ALL Ph(+);
- wiek < 65 lat;
- ECOG 0–2;
- poziom kreatyniny < 2 mg/dl oraz poziom bilirubiny < 2 mg/dl;
- odpowiedni status kardiologiczny.

Kryteria wykluczenia

- ciąża;
- ciężkie podstawowe problemy zdrowotne;
- otrzymywanie badanej przeciwbiałaczkowej terapii w ciągu ostatnich 7 dni.

Oceniane punkty końcowe

CR, liczba pacjentów z HSCT, mol-CR, efektywność imatynibu po HSCT, profil bezpieczeństwa, czas trwania odpowiedzi na leczenie, OS, DFS, zgon związany z HSCT (TRM), MRD

Charakterystyka populacji

Cecha populacji	IMT + CHT	CHT (ALL93)
Liczba pacjentów	30	bd
Mediana wiek w latach [zakres]	44 [8-62]	bd
Odsetek mężczyzn	53	bd
Ocena stanu pacjenta wg ECOG [% pacjentów]	0	bd
	1	bd
	2	bd
Czas od diagnozy	nowo zdiagnozowana	bd
Status choroby [% pacjentów]	bd	bd
Zajęcie OUN [% pacjentów]	bd	bd
Mediana liczby WBC $\times 10^9/L$ [zakres]	18 [1-35]	bd
Mediana liczby płytek krwi $\times 10^9/L$	bd	bd
Mediana poziomu hemoglobiny [g/dL]	bd	bd

Interwencja

	IMT+CHT	CHT
Schemat leczenia IMT	IMT stosowany od 1 dnia indukcji w dawce 400 mg/dobę aż do HSCT, a następnie przez co najmniej rok do uzyskania całkowitej poprawy hematologicznej.	ND

Ribera 2010 [60, 93]

Schemat leczenia CHT	<p>Indukcja:</p> <ul style="list-style-type: none"> • IMT^a 400 mg/dz., dzień 1–14, p.o.; • VCR 1,5 mg/m² (maksymalnie 2 mg/dz.), dzień 1, 8, i.v.; • DNR 60 mg/m², dzień 1, 8, 1-godz. wlew i.v.; • PDN 60 mg/m², dzień 1–14, p.o.; • MTX/Ara-C/HDC (15/40/20 mg/dz., dzień 1, IT. <p>Odpowiedź standardowa w dniu 15*:</p> <ul style="list-style-type: none"> • IMT^a 400 mg/dz., dzień 15-28, p.o.; • VCR 1,5 mg/m², i.v., (maksymalnie 2 mg/dz.), dzień 15, 22; • DNR 60 mg/m², dzień 15, 22, 1-h wlew i.v.; • PDN 60 mg/m², dzień 15–28, i.v. lub p.o.; • MTX/Ara-C/HDC 15/40/20 mg/dz., dzień 21, IT. <p>Wolna odpowiedź w dniu 15*:</p> <ul style="list-style-type: none"> • IMT^a 400 mg/dz., dzień 15–28, p.o.; • MIT 12 mg/m², dzień 15–17, i.v.; • Ara-C^b 1g/m²/12h, dzień 18, 19, i.v.; • MTX/Ara-C/HDC 15/40/20 mg/dz., dzień 21, IT. <p>Konsolidacja 1^c:</p> <ul style="list-style-type: none"> • IMT^a 400 mg/dz., dzień 1 do rozpoczęcia konsolidacji 2, p.o.; • MP 50 mg/m², dzień 1–7, 28–35, 56–63, p.o.; • MTX^d 1,5 g/m², dzień 1, 28, 56, 24-h wlew i.v.; • Tenopozyd 150 mg/m²/12h, dzień 14, 42, i.v.; • Ara-C 500 mg/m²/12h, dzień 14–15, 42–43, i.v.; • MTX/AraC/HDC 15/40/20 mg/dz., dzień 1, 28, 56, IT. <p>Konsolidacja 2^{c,e}:</p> <ul style="list-style-type: none"> • IMT^a 400 mg/dz., dzień 1 aż do SCT, p.o.; • DEXA 10 mg/m², dzień 1–14 oraz 5 mg/m², dzień 15–21, i.v. lub p.o.; • VCR 1,5 mg/m² (maksymalnie 2 mg/dz.), dzień 1, 8, 15, i.v.; • DNR 30 mg/m², dzień 1, 2, 8, 9, 1-h wlew i.v.; • Cy 600 mg/m², dzień 1, 15, i.v.; • MTX/Ara-C/HDC 15/40/20 mg/dz., dzień 1, 21, IT. <p>Leczenie przed SCT:</p> <ul style="list-style-type: none"> • TBI (13 Gy, dzień -7 do -4); • Cy 60 mg/kg, dzień: -3, -2); • Pacjenci >50 r.ż.: • FLU 30 mg/m², dzień -8 do -4); • MEL 70 mg/m², dzień -3, -2). <p>W przypadku niespowinowaconego dawcy komórek krwiotwórczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tiohepa 5 mg/kg, dzień -7,-6; • FLU 50 mg/m², dzień -5, -4, -3; • busulfan 3,2 mg/kg, dzień -5, -4, -3, i.v.; • thymoglobulina 2 mg/kg, dzień -5, -4, -3, -2. <p>Podtrzymanie: IMTa 400 mg/d, p.o.podawany przez 1 rok do regeneracji hematologicznej.</p>	<p><u>Schemat CHT z badania ALL93 [93]</u></p> <p>Indukcja: VCR, DNR, PDN, L-Asp, Cy</p> <p>Konsolidacja 1 VCR, DEXA, MTX, Ara-C, L-Asp, MP</p> <p>Konsolidacja 2 VCR, DEXA, MTX, Cy, L-Asp, MIT</p> <p>Konsolidacja 3 DEXA, Ara-C, tenopozyd, L-Asp</p> <p>Profilaktyka OUN: MTX, Ara-C, HDC</p> <p>Po konsolidacji pacjenci byli poddawani allo-SCT, a w przypadku braku dawcy otrzymywali kolejne 3 cykle (identyczne jak konsolidacja 1, 2 i 3), a następnie leczenie podtrzymujące.</p> <p>Podtrzymanie MP, MTX</p>
	<p>Kointerwencje</p> <p>G-CSF 5 µg/kg/d, s.c., w leczeniu neutropenii; G-CSF w przypadku auto/allo-SCT podawano po 7 dniach od SCT do osiągnięcia WBC >1×10⁹/l)</p>	bd
Mediana okresu leczenia [mies.]	bd	
Mediana okres obserwacji	4,1 roku (w grupie IMT + CHT)	
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTM	IIIC	

Ribera 2010 [60, 93]	
Ocena wiarygodności	6/9 (NOS)
Testowana hipoteza wyjściowa	bd
Metoda analizy wyników	ITT
Utrata z badania (%)	70% ogółem: zgon (37%), nawrót przed HSCT (13%), nawrót po HSCT (17%), gruźlica OUN (3%)
Lokalizacja badania	bd
Sponsor badania	Granty P-EF/08 od Jose Carreras Leukemia Foundation i RD06/0020/1056 od Red Tematica de Investigacion Cooperativa en Cancer, firma Novartis udostępniła IMT za darmo.

Komentarz

Wyniki badania porównano z wynikami otrzymanymi w badaniu ALL93, w którym pacjenci otrzymywali taką samą CHT bez IMT

- * Odpowiedź standardowa: $\leq 5\%$ komórek blastycznych lub niski poziom komórek szpiku; odpowiedź wolna: $> 5\%$ komórek blastycznych
- a) W przypadku toksyczności (o stopniu nasilenia stopniu 2 lub 3) wstrzymywano dawkowanie IMT do osiągnięcia toksyczność o nasileniu 1. W razie ponownego nasilenia toksyczności po wznowieniu IMT zredukowano dawkę do 300 lub 200 mg; IMT wstrzymywano 15 dni przed HSCT do osiągnięcia regeneracji hematologicznej.
- b) 0,5g/m², pacjenci ≥ 60 r.ż.
- c) Przed rozpoczęciem pacjenci musieli osiągnąć poziom neutrofilii $\geq 1 \times 10^9/l$ oraz liczbę płytek krwi $\geq 50 \times 10^9/L$.
- d) 0,75g/m², pacjenci ≥ 60 r.ż.
- e) Jeżeli pacjent spełniał warunki wykonania SCT oraz był dostępny dawca, leczenie można pominąć.

Rives 2011 [78–80]

Prospektywne badanie obserwacyjne z historyczną grupą kontrolną, którego celem było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia pediatrycznych pacjentów z ALL Ph(+) IMT w połączeniu z CHT w porównaniu z leczeniem CHT bez IMT (grupa historyczna).

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> pacjenci nowo zdiagnozowaną ALL Ph(+); wiek 1–18 lat. 	bd

Oceniane punkty końcowe

OS, EFS, CR, MRD, status BCR-ABL1, nawrót choroby, profil bezpieczeństwa

Charakterystyka populacji

	IMT + CHT	CHT
Liczba pacjentów	16	27
Mediana wieku w latach (zakres)	8,7 [1,7–14,5]	5,1 [1,2–15]
Odsetek mężczyzn	56	48
Ocena stanu pacjenta wg ECOG [% pacjentów]	bd	bd
Czas od diagnozy	nowo zdiagnozowani	nowo zdiagnozowani
Status choroby [% pacjentów]	bd	bd
Zajęcie OUN [% pacjentów]	6,3	7,4
Wcześniejsze leczenie	nd	nd
Mediana WBC x 10⁹/L [zakres]	46,6 [4,4–266,0]	50 [2,8–481,2]
Mediana płytek krwi	bd	bd
Poziom hemoglobiny (mediana)	bd	bd

Interwencja

Rives 2011 [78–80]		
	IMT + CHT	CHT
Schemat leczenia IMT	brak	IMT od 15. dnia indukcji w dawce 260 mg/m ² /dobę aż do HSCT. Protokół nie zakładał leczenia IMT po HSCT, jednakże dopuszczano stosowanie IMT, a decyzję pozostawiano lekarzowi.
Schemat leczenia CHT	<p>Indukcja:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PDN 60 mg/m², dzień 1–28 p.o lub i.v. • VCR 1,5 mg/m², dzień 1, 8, 15, 22 i.v.; • DNR 60 mg/m², dzień 1–2 i.v.; • L-Asp 15 000 mg/m², dzień 16–20, 23–27 i.m.; • Cy 1000 mg/m², dzień 15, 36 i.v.; • MTX 3000 mg/m², dzień 15 i.v.; • leczenie dokanałowe: MTX, Ara-C, hydrokortyzon dawka w zależności od wieku, dzień: 1, 8, 15. <p>Konsolidacja:</p> <ul style="list-style-type: none"> • MTX 3000 mg/m², dzień 1, 15, 29 i.v.; • MP 60 mg/m², dzień 1–42 p.o.; • Ara-C 1000 mg/m², dzień 43, 44 i.v.; • leczenie dokanałowe: MTX, Ara-C, hydrokortyzon dawka w zależności od wieku, dzień: 1, 15, 29, 44. <p>Blok A:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dexa 20 mg/m², dzień: 1–6 p.o. lub i.v.; • VCR 1,5 mg/m², dzień: 1, 8 i.v. • MTX 3000 mg/m², dzień: 1 i.v.; • L-Asp 25000 mg/m², dzień: 6 i.m. • Ara-C 1000 mg/m², dzień: 4, 5 i.v.; • leczenie dokanałowe MTX, Ara-C, hydrokortyzon dawka w zależności od wieku, dzień: 1. <p>Blok B:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dexa 20 mg/m², dzień: 1–6 p.o. lub i.v.; • VCR 1,5 mg/m², dzień: 1, 8 i.v.; • DNR 60 mg/m², dzień: 1 i.v.; • Cy 200 mg/m², dzień: 1–5 i.v.; • MTX 3000 mg/m², dzień: 6 i.v.; • L-Asp 25000 mg/m², dzień: 7 i.m.; • leczenie dokanałowe: MTX, Ara-C, hydrokortyzon dawka w zależności od wieku, dzień: 1. <p>Blok C:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dexa 20 mg/m², dzień: 1–6 p.o. lub i.v.; • Ara-C 1000 mg/m², dzień: 1–2 i.v.; • L-Asp 25000 mg/m², dzień: 2 i.m. • Eto 100mg/m², dzień: 3–5 i.v.; • leczenie dokanałowe MTX, Ara-C, hydrokortyzon dawka w zależności od wieku, dzień: 1. 	<p>Indukcja:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PDN 60 mg/m², dzień: 1–28 p.o. lub i.v. • VCR 1,5 mg/m², dzień: 1, 8, 15, 22 i.v.; • DNR 60 mg/m², dzień: 1–2 i.v.; • L-Asp 10000 mg/m², od dnia 15 co 48 h, i.m.; • Cy 1000 mg/m², dzień: 15, 36 i.v.; • IMT 260 mg/m², od dnia 15 p.o (max dawka 400 mg/m²) • leczenie dokanałowe: MTX, Ara-C, hydrokortyzon dawka w zależności od wieku, dzień: 1, 8, 15. <p>Konsolidacja:</p> <ul style="list-style-type: none"> • MTX 5000 mg/m², dzień: 1, 15, 29 i.v.; • MP 60 mg/m², dzień: 1–42 p.o.; • Ara-C 1000 mg/m², dzień: 43, 44 i.v.; • IMT 260 mg/m², codziennie p.o. • leczenie dokanałowe: MTX, Ara-C, hydrokortyzon dawka w zależności od wieku, dzień: 1, 15, 29, 44. <p>Blok A:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dexa 20 mg/m², dzień: 1–6 p.o. lub i.v.; • VCR 1,5 mg/m², dzień: 1, 8, i.v. • MTX 5000 mg/m², dzień: 1, i.v.; • L-Asp 10000 mg/m², dzień: 6, i.m. • Ara-C 1000 mg/m², dzień: 4, 5, i.v.; • IMT 260 mg/m² codziennie, p.o.; • leczenie dokanałowe: MTX, Ara-C, hydrokortyzon, dawka w zależności od wieku, dzień: 1 <p>Blok B:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dexa 20 mg/m², dzień: 1–6, p.o. lub i.v.; • VCR 1,5 mg/m², dzień: 1, 8 i.v.; • DNR 60 mg/m², dzień: 1, i.v.; • Cy 200 mg/m², dzień: 1–5, i.v.; • MTX 5000 mg/m², dzień: 6 i.v.; • L-Asp 10000 mg/m², dzień: 7 i.m.; • IMT 260 mg/m², codziennie, p.o. • leczenie dokanałowe: MTX, Ara-C, hydrokortyzon, dawka w zależności od wieku, dzień: 1. <p>Blok C:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dexa 20 mg/m², dzień: 1–6, p.o. lub i.v.; • Ara-C 1000 mg/m², dzień: 1–2 i.v.; • L-Asp 10000 mg/m², dzień: 2, i.m. • Eto 100 mg/m², dzień: 3–5, i.v.; • IMT 260 mg/m², codziennie, p.o. • leczenie dokanałowe: MTX, Ara-C, hydrokortyzon) dawka w zależności od wieku, dzień: 1.
Kointerwencje		bd
Okres leczenia (mediana)		bd
Mediana okresu obserwacji [zakres]	109 [61–184] miesięcy	39 [7–55] miesięcy
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTM		IIIC
Ocena wiarygodności		9/9 pkt (NOS)

Rives 2011 [78–80]	
Testowana hipoteza wyjściowa	bd
Metoda analizy wyników	Wyniki analizowano w odniesieniu do pacjentów, którzy nie naruszyli protokołu leczenia (43 osoby)
Utrata z badania (%)	CHT: 4 z 47 (8,5%); nieprzestrzeganie protokołu leczenia (stosowanie IMT w CR1) CHT + IMT: 0 z 16 (0%).
Lokalizacja badania	wieloośrodkowe
Sponsor badania	Badanie częściowo finansowane przez grant od Fundacion de Oncologia Infantil Enriqueta Villavecchia
Komentarz	
Przeszczep Allo–HSCT przeprowadzono u 32 pacjentów w CR1 (17 z 24 pacjentów z grupy IMT i 15 z 16 pacjentów z grupy IM),	

a) Okres obserwacji dla badania głównego, w niniejszej analizie przedstawiono również wyniki dla dłuższego okresu obserwacji wynoszącego w grupie CHT + IMT 65 mies.

Schultz 2009 [75]
Wieloośrodkowe badanie obserwacyjne z historyczną grupą kontrolną, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii IMT w połączeniu z CHT w leczeniu pediatrycznych pacjentów z ALL Ph(+). W pracy przedstawiono porównanie z wynikami z badań ALinC 14, 15 i 16, w którym pacjenci stosowali CHT.

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> • wiek 1–21 lat; • pacjenci z ALL o bardzo złym rokowaniu: <ul style="list-style-type: none"> ○ ALL z chromosomem Philadelphia t(9; 22)(q34; q11.2) ○ hipodiploidia zdefiniowana jako < 44 chromosomy lub indeks DNA < 0,8; ○ wszelkie zmiany genu MLL w połączeniu z wolną wczesną odpowiedzią ($\geq 5\%$ komórek blastycznych szpiku w dniu 15 i / lub $\geq 0,1\%$ MRD) po zakończeniu indukcji potwierdzone cytometrią przepływową; ○ niepowodzenie leczenia indukcyjnego. 	wcześniejsza terapia IMT

Oceniane punkty końcowe
Czas od rozpoczęcia leczenia do niepowodzenia leczenia indukcyjnego (EFS), nawroty, wtórne nowotwory złośliwe, zgon, toksyczność, MRD

Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	IMT + CHT	CHT
Liczba pacjentów	93 ^a	120
Wiek w latach [zakres]	1–21	bd
Odsetek mężczyzn	64 ^b	bd
Ocena stanu pacjenta wg ECOG [% pacjentów]	bd	bd
Wiek w momencie diagnozy	10 [1,3–21] lat	bd
Status choroby [% pacjentów]	bd	bd
Obecność Ph (+) [% pacjentów]	58 ^c	bd
Zajęcie OUN [% pacjentów]	bd	bd
Wcześniejsze leczenie	4-tyg. terapii indukcyjnej nie zawierającej IMT	bd

Schultz 2009 [75]		
Mediana liczby WBC $\times 10^9/L$ [zakres]	27 [1,8–638]	bd
Mediana liczby płytek krwi $\times 10^9/l$	bd	bd
Mediana poziomu hemoglobiny [g/dl]	bd	bd
Interwencja		
IMT + CHT		CHT
Schemat leczenia IMT	IMT podawany od konsolidacji w dawce 340 mg/m ² /d	ND
Schemat leczenia CHT	<p>Indukcja/konsolidacja (4–15 tyg.):</p> <ul style="list-style-type: none"> VCR; ASP; PDN; DEXA±DNR/PSL/DEXA; ASP±DNR; <p>Konsolidacja 1 (3 tyg.):</p> <ul style="list-style-type: none"> IFO (i.v.); ETP (i.v.); MTX (IT); MTX/Ara-C/HDC dzień 1); IMT 340 mg/m²/dz., przez 21 dni, (pacjenci ALL PH(+), grupa 3-5); naświetlanie (jeśli wskazane). <p>Konsolidacja 2 (3 tyg.):</p> <ul style="list-style-type: none"> HD-MTX potrójna terapia, IT; HD-Ara-C; <p>IMT 340 mg/m²/dz., przez 21 dni, (pacjenci ALL PH(+), grupa 2-5);</p> <p>Pacjenci kwalifikujący się do przeszczepu:</p> <ul style="list-style-type: none"> Leczenie przygotowujące (1 tydz.) :TBI, ETP, Cy (i.v.); Leczenie potransplantacyjne: IMTd (pacjenci ALL PH(+), podawany od tygodnia 16–24 przez 6 miesięcy); <p>Pacjenci którzy nie otrzymali przeszczepu:</p> <p><u>Re-indukcja 1 i 2 (3 tyg.):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> DNR (i.v.); Cy (i.v.); VCR (i.v.); L-ASP (i.m.); DEXA (p.o.); IMT 340 mg/m²/dz., przez 21 dni, (pacjenci ALL PH(+), grupa 2–5); <p><u>Intensyfikacja 1 i 2 (9 tyg.):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> MTX terapia potrójna (IT); ETP (IT); Cy (i.v.); HD-Ara-C, L-ASP (i.m.); IMT 340 mg/m²/dz., przez 21 dni, (pacjenci ALL PH(+), grupa 1, 4, 5); <p><u>Podtrzymanie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Cykl 1-4 (8 tyg.): HD-MTX, potrójna terapia (IT); MTX (p.o.); VCR (i.v.); DEXA (p.o.); 6-MP (p.o.); ETP (i.v.), Cy (i.v.); IMT (340 mg/m²/dz., przez 21 dni, pacjenci ALL PH(+)); Cykl 5-12 (8 tyg.): Naświetlanie mózgu (wszyscy pacjenci, cykl 5); VCR (i.v.); DEXA (p.o.); 6-MP (p.o.); MTX (p.o.); IMT (340 mg/m²/dz., podawany wg schematu 2 tyg. IMT/2 tyg. bez IMT, pacjenci ALL PH(+)). 	Schemat CHT z badania ALinC 14 (POG 8602), 15 (POG 9005 i 9006) i 16 (POG 9201, 9405, 9406, 9605).
Kointerwencje		bd
Okres leczenia [dni]	Przed fazą podtrzymania: 280 dni; W fazie podtrzymania: 336 dni Pacjenci po przeszczepie: IMT podawany był między 16 a 24 tyg. od przeszczepu przez 24 tyg. (dotyczy grupy IMT + CHT)	
Okres obserwacji		bd
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTM		IIIC
Ocena wiarygodności		6/9 (NOS)

Schultz 2009 [75]	
Testowana hipoteza wyjściowa	ND
Metoda analizy wyników	W odniesieniu do wszystkich pacjentów (ITT)
Utrata z badania (%)	Pacjenci ALL Ph(+): 11/93 (12%)
Lokalizacja badania	wieloośrodkowe
Sponsor badania	Granty CA98543, CA29139 i U10 CA98413 od National Cancer Institute
Komentarz	

W badaniu przedstawiono wyniki z podziałem na 5 kohort w zależności od czasu ekspozycji na IMT. W niniejszej analizie uwzględniono wyłącznie wyniki kohorty 5, w której IMT stosowany był w sposób ciągły od fazy konsolidacji i dla której przedstawiono wyniki porównania z historyczną grupą kontrolną. Historyczna grupa kontrolna (pacjenci z badań: ALinC 14, ALinC 15, ALinC 16)

a) Liczba pacjentów z ALL Ph(+), do badania włączono 160 pacjentów z ALL zarówno Ph(+) jak i Ph(-).

b) Dane dla 92 pacjentów.

c) Dane dla 160 pacjentów włączonych do badania, pacjenci Ph(-) nie otrzymywali IMT i stanowili grupę kontrolną do oceny toksyczności IMT.

d) Dawkowanie rozpoczynano, gdy: liczba neutrofilów \geq 750 i liczba płytek krwi \geq 75 000, dawkę konsekwentnie zwiększano przez 28 dni od 230 mg/m² do 340 mg/m².

Thomas 2004 [62–64]

Prospektywne badanie obserwacyjne z historyczną grupą kontrolną, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa leczenia IMT i CHT (schematem CVAD) dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowaną ALL Ph(+).

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> • nowo zdiagnozowani dorośli pacjenci (> 15 r.ż) z ALL Ph(+); • dopuszczalne było wcześniejsze leczenie indukcyjne nie zawierające IMT (niepowodzenie terapii 1 kursem CHT lub CR po maksymalnie 2 kursach CHT); • 0–2 pkt w skali sprawności ECOG; • prawidłowe funkcje nerek i wątroby (kreatynina w osoczu < 2 mg/dL, bilirubina < 2 mg/dL); • brak poważnych zaburzeń kardiologicznych (< III klasy wg NYHA); • stosowanie antykoncepcji. 	<ul style="list-style-type: none"> • niekontrolowane ciężkie infekcje; • aktywny nowotwór wtórny z szacowanym przeżyciem poniżej 1 roku; • przyjmowanie ocenianej terapii w okresie 7 dni przed badaniem.

Oceniane punkty końcowe

CR, MRD, DFS, OS, profil bezpieczeństwa

Charakterystyka populacji

	IMT+CHT (CVAD)	CHT (VAD)	CHT (CVAD)
Liczba pacjentów	20	31	50
Mediana wieku w latach [zakres]	42 [19–75]	47 [19–73]	44 [16–79]
Odsetek mężczyzn	70	bd	bd
Ocena stanu pacjenta wg ECOG [% pacjentów]	stopień 0	20	23
	stopień 1–2	80	74
Status choroby [% pacjentów]	aktywna	75	100
	CR	25	0
Zajęcie OUN [% pacjentów]	15	0	2
Wcześniejsze leczenie	Chemioterapia indukcyjna bez imatyn bu (45%)	bd	bd

Thomas 2004 [62–64]			
WBC $\geq 30 \times 10^9/L$ [% pacjentów]	20	48	44
Płytki krwi $< 50 \times 10^9/L$ [% pacjentów]	35	48	58
Poziom hemoglobiny $< 100 \text{ g/L}$ [% pacjentów]	65	45	70
Interwencja			
	IMT+ CHT (CVAD)	CHT (VAD)	CHT (CVAD)
Schemat leczenia IMT	IMT w dawce 400 mg/dobę w dniach 1–14 każdego cyklu intensywnej CHT. Po 8 cyklach CHT IMT w dawce 600 mg/dobę przez 13 mies.	ND	ND
Schemat leczenia	<p>Cykle I, III, V, VII:</p> <ul style="list-style-type: none"> • CTX 300 mg/m² i.v. w dniach 1–3 + Mesna. 600 mg/m² i.v.; • VCR 2 mg i.v. w dniu 4 i 11; • DXR 50 mg/m² i.v. w dniu 4; • Dexa 40 mg/dobę w dniach 1–4 i 11–14 p.o lub i.v. <p>Cykle II, IV, VI, VIII:</p> <ul style="list-style-type: none"> • MTX 1 g/m² i.v. w dniu 1; • Ara-C 3 g/m² i.v. lub 1 g/m² (jeśli pacjent ≥ 60 lat) w dniach 2 i 3; <p>Leczenie podtrzymujące:</p> <ul style="list-style-type: none"> • IMT 600 mg/dzień/p.o.; • VCR 2 mg i.v. co miesiąc; • PDN 200 mg/dzień p.o. przez 5 dni każdego miesiąca. <p>Profilaktyka OUN</p>	<p>Indukcja:</p> <ul style="list-style-type: none"> • VCR 0,4 mg c.i. przez 4 dni • Adriamycyna 12 mg/m² c.i. przez 4 dni • Dexa 40 mg/dobę w dniach 1–4 i 9–12, 17–20 . <p>Konsolidacja:</p> <ul style="list-style-type: none"> • MTX 60 g/m² i.v. r w pierwszym dniu tygodnia przez 4 tygodnie (w kolejnych tygodniach dawka wynosiła 90, 120, 150 g/m²) • Asp 20000 U w drugim dniu tygodnia przez 4 tygodnie <p>Wczesna intensyfikacja:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Adriamycyna 60 mg/m² c.i. w dniu 1 Ara-C 3 g/m² i.v. przez 2 h co 12 h, po 6 dawek • VCR 2 mg i.v. w dniu 1 • PDN 100 mg dziennie przez 5 dni <p>Leczenie podtrzymujące</p> <ul style="list-style-type: none"> • MTX 200 mg/m² i.v. w dniu 1. • DNR 60 mg/m² i.v. dzień 15. • MP 75 mg/m² p.o. od dnia 15 przez 5 dni • PDN 200 mg od dnia 15 przez 5 dni <p>Profilaktyka OUN</p>	<p>8 cykli:</p> <ul style="list-style-type: none"> • CTX 300 mg/m² i.v. przez 3h co 12h (do 6 dawek na dzień) w dniach 1–3 + Mesna (podana w tej samej łącznej dawce co CTX); • VCR 2 mg i.v. w dniu 4 i 11; • DXR 40 mg/m² i.v. w dniach 4 i 11–14. <p>Profilaktyka OUN</p>
Kointerwencje	G-CSF 10 $\mu\text{g/kg}$ był podany aż do uzyskania całkowitej liczby neutrofilii $> 1 \times 10^9/L$. Profilaktyczne przyjmowanie doustnych antybiotyków (kwinolon, trimetoprim-sulfametaksazol), flukonazol, acyklowir.		
Okres leczenia	bd		
Mediana okresu obserwacji [zakres]	20 [4–24] miesięcy		
Metodyka			
Typ i podtyp badania wg AOTM	IIIC		
Ocena wiarygodności	7/9 pkt (NOS)		
Testowana hipoteza wyjściowa	bd		
Metoda analizy wyników	W odniesieniu do wszystkich pacjentów w grupie IMT + hyper-CVAD (ITT), w pozostałych grupach niejasne		
Utrata z badania (%)	bd		
Lokalizacja badania	Jednośrodkowe (USA)		

Thomas 2004 [62–64]**Sponsor badania**

National Institutes of Health grant 5K12 CA88084-2

Komentarz

W badaniu wzięły udział osoby nowo zdiagnozowane (20 osób), z których 4 były odporne na standardową chemioterapię indukcyjną, a 5 miało CR po 1 kursie indukcyjnej chemioterapii niezawierającej IMT.

16.5.2. Nawracająca lub oporna ALL Ph(+)**Ottmann 2002 [81]**

Prospektywne, wieloośrodkowe badanie nierandomizowane II fazy, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa leczenia pacjentów z oporną lub nawracającą ALL Ph(+) lub CML w fazie przełomu blastycznego.

Kryteria włączenia

- dorośli pacjenci (> 18 lat) z morfologicznie potwierdzoną oporną lub nawrotową ALL Ph(+) lub CML w fazie przełomu blastycznego;
- ALT i AST nie wyższe niż 3 x ULN w przypadkach, gdy nie ma podejrzenia objęcia białaczką wątroby lub nie wyższy niż 5 x ULN w przypadkach podejrzenia objęcia wątroby;
- całkowite stężenie bilirubiny w osoczu krwi nie wyższe niż 3 x ULN;
- stężenie kreatyniny w osoczu krwi nie wyższe niż 2 x ULN;
- negatywny wynik testu ciążyowego u kobiet,
- stosowanie antykoncepcji w trakcie leczenia.

Kryteria wykluczenia

- 3 lub 4 stopień w skali ECOG;
- stopień III/IV choroby serca;
- zajęcie OUN białaczką;
- inne ciężkie choroby współwystępujące;
- leczenie antracyklinami, MXT, Eto, MTX, CTX w ciągu 21 dni przed rozpoczęciem terapii;
- terapia innymi badanymi lekami lub wysokimi dawkami Ara-C w ciągu 28 dni przed rozpoczęciem badania;
- leczenie HSCT w ciągu 6 tygodni przed rozpoczęciem terapii, lub jeśli nie uzyskano całkowitej poprawy po HSCT.
- nieprzestrzeganie zasad leczenia przez pacjenta (*compliance*) w wywiadzie, lub jeśli pacjent w opinii badacza został uznany nieodpowiedzialnym.

Oceniane punkty końcowe

CMR, CHR, CCR, PR, OS, TTP, profil bezpieczeństwa

Charakterystyka populacji

		IMT
Liczba pacjentów		48
Mediana wieku w latach [zakres]		50 [22–78]
Odsetek mężczyzn		50
Ocena stanu pacjenta wg ECOG [% pacjentów]	0–1	54
	2	40
	3	2
	bd	4
Mediana czasu od diagnozy [zakres]		8 [2–118]
Status choroby [% pacjentów]	nawrót po 1. remisji	40
	nawrót po ≥2 remisji	25
	oporna ALL	35
Zajęcie OUN [% pacjentów]		0
Wcześniejsze leczenie		CHT
Wcześniejszy przeszczep [% pacjentów]		21
Mediana WBC x10⁹/L [zakres]		10 [0,2–195]

Ottmann 2002 [81]	
Mediana płytek krwi x10⁹/L [zakres]	32 [1–1715]
Poziom hemoglobiny (mediana)	bd
Interwencja	
Schemat leczenia	IMT w dawce 400 lub 600 mg/p.o. U pacjentów, u których nastąpił nawrót dawka mogła być zwiększona do maksymalnie 400 mg 2x dziennie. Zwiększenie dawki było dopuszczone również u pacjentów, którzy nie osiągnęli odpowiedzi hematologicznej po minimum 1 miesiącu od terapii. Dawka mogła być zredukowana w przypadku wystąpienia toksyczności niehematologicznej, hematologicznej lub wątrobowej (w przypadku dawki 600 mg do 400 mg lub z 400 mg do 300 mg).
Kointerwencje	Allopurinol 300 mg/dzień aż do ustabilizowania liczby WBC, G-CSF w przypadku neutropenii z gorączką lub infekcji
Okres leczenia (mediana [zakres])	62 [14–343] dni
Mediana okresu obserwacji	bd
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTM	IVB
Ocena wiarygodności	6/8 pkt (NICE)
Testowana hipoteza wyjściowa	ND
Metoda analizy wyników	W odniesieniu do wszystkich pacjentów (ITT)
Utrata z badania (%)	Ogółem 95%: progresja choroby (72%), działania niepożądane (5%), zgon podczas terapii (9%), planowany HSCT (9%)
Lokalizacja badania	wieloośrodkowe
Sponsor badania	Novartis
Komentarz	
W badaniu uczestniczyło 56 pacjentów w tym 48 z ALL Ph(+) oraz 8 z CML w fazie przełomu blastycznego, wyniki przedstawiono wyłącznie dla pacjentów z ALL.	
Wassmann 2004 [82–85]	
Badanie obserwacyjne, w którym przedstawiono analizę pacjentów z dwóch badań II fazy (CST1571 109 i CST571 114). Celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii IMT u pacjentów z nawrotową lub oporną ALL Ph(+). W pracy Wassmann 2002 przedstawiono analizę skuteczności i bezpieczeństwa IMT stosowanego przed HSCT (N = 46), z kolei w pracy Wassmann 2004 przedstawiono wyniki po dłuższym okresie obserwacji dla wszystkich pacjentów niezależnie od tego, czy przeszli HSCT (N = 68).	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> dorośli pacjenci z ALL Ph(+) 	bd
Do pracy Wassmann 2002 włączano pacjentów, którzy wcześniej nie mieli przeprowadzanego przeszczepu.	
Oceniane punkty końcowe	
CHR, OS, PFS	
Charakterystyka populacji	
	IMT
Liczba pacjentów	68

Wassmann 2004 [82–85]		
Mediana wieku w latach [zakres]	48 [17–76]	
Odsetek mężczyzn	54	
Ocena stanu pacjenta wg ECOG [% pacjentów]	bd	
Czas od diagnozy	7 [2–66] miesięcy	
Status choroby [% pacjentów]	pierwszy nawrót	41
	≥ drugi nawrót	19
	pierwotnie oporna ALL	37
	CR1	3
Zajęcie OUN [% pacjentów]	bd	
Wcześniejsze leczenie	Chemioterapia (mediana cykli: 3 [1–10]), napromieniowanie OUN (43% pacjentów)	
Wcześniejsze HSCT [% pacjentów]	allo	29
	auto	6
Mediana WBC x 10⁹/L [zakres]	6,1 [0,2–176]	
Mediana płytek krwi x 10⁹/L [zakres]	63 [11–472]	
Poziom hemoglobiny (mediana)	bd	
Interwencja		
Schemat leczenia	IMT w dawce 400 lub 600 mg/p.o. U pacjentów, u których nastąpił nawrót, dawka mogła być zwiększona do maksymalnie 400 mg 2x dziennie. Zwiększenie dawki było dopuszczone również u pacjentów, którzy nie osiągnęli odpowiedzi hematologicznej po minimum 1 miesiącu od terapii. Dawka mogła być zredukowana w przypadku wystąpienia toksyczności niehematologicznej, hematologicznej lub wątrobowej (w przypadku dawki 600 mg do 400 mg lub z 400 mg do 300 mg). Większość pacjentów (N = 63) stosowało początkową dawkę IMT w wysokości 600 mg/dobę	
Kointerwencje	PDN, podawany u pacjentów po HSCT	
Okres leczenia (mediana)	bd ^a	
Mediana okresu obserwacji	bd	
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTM	IVB	
Ocena wiarygodności	5/8 (NICE)	
Testowana hipoteza wyjściowa	bd	
Metoda analizy wyników	W odniesieniu do wszystkich pacjentów (ITT)	
Utrata z badania (%)	bd	
Lokalizacja badania	wieloośrodkowe	
Sponsor badania	granty od BMBF Competence Network Leukemias (01GI9971), the Adolf-Messer Foundation i Novartis	
Komentarz		
Część pacjentów (N = 14) pochodziła z innego włączonego badania (Ottmann 2002), ze względu iż w niniejszej analizie nie przeprowadzono kumulacji wyników, zdecydowano się na przedstawienie wyników obu prac.		

a) Pacjenci z badania Wassmann 2002, u których przeprowadzono allo-HSCT byli leczeni IMT przez 53 [22–191] dni (mediana [zakres]).

Wassmann 2005 [86]

Prospektywne jednoramienne badanie obserwacyjne, którego celem była ocena bezpieczeństwa i efektywności IMT u pacjentów z ALL Ph(+) lub CML w fazie przełomu blastycznego po allogenicznym lub autologicznym HSCT z udokumentowanym nawrotem choroby.

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	
<ul style="list-style-type: none"> • pacjenci z ALL Ph(+) lub CML w fazie przełomu blastycznego, którzy otrzymali allo- lub auto-HSCT z molekularnie potwierdzonym nawrotem choroby (RT-PCR lub obecność transkryptów <i>bcr-abl</i>); • wiek ≥ 15 lat; • całkowita liczba neutrofilii $\geq 1 \times 10^9/l$ oraz liczba płytek krwi $\geq 50 \times 10^9/l$; • brak: zagrożenia życia, niekontrolowanej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (GvHD), infekcji; • status progresji choroby ECOG w zakresie 0–2; • ALT, AST $\leq 3 \times \text{ULN}$, gdy nie zostały zajęte tkanki wątrobowe lub $\leq 5 \times \text{ULN}$, gdy obecność hepatomegalii jest prawdopodobna; • stężenie bilirubiny $\leq 3 \times \text{ULN}$; • poziom kreatyniny $\leq 2 \times \text{ULN}$. 	bd	
Oceniane punkty końcowe		
CR, wczesna mol-CR, TTP, DFS, OS, MRD, profil bezpieczeństwa		
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	IMT	
Liczba pacjentów	27	
Mediana wieku w latach [zakres]	48 [16–63]	
Odsetek mężczyzn	52	
Ocena stanu pacjenta wg ECOG w stopniu 0–2 [% pacjentów]	100%	
Czas od diagnozy	bd	
Status choroby [% pacjentów]	CR1	78%
	pierwszy lub drugi nawrót	11%
	oporność	7%
	PR	4%
Zajęcie OUN [% pacjentów]	bd	
Wcześniejsze leczenie	CHT, IMT w CR1 w trakcie terapii I linii: 33%, IMT w terapii ratunkowej: 33%, Terapia immunosupresyjna: 41%,	
Wcześniejszy HSCT [% pacjentów]	allo	89
	auto	11
Mediana liczby WBC $\times 10^9/L$ [zakres]	5,8 [3,1–13,2]	
Mediana liczby płytek krwi $\times 10^9/L$ [zakres]	157 [41–370]	
Poziom hemoglobiny	bd	
Interwencja		
Schemat leczenia	Dawka początkowa IMT 400 mg/dobę, z możliwością zwiększenia do 600, a następnie 800 mg/dobę w przypadku braku odpowiedzi.	
Kointerwencje	Infuzja limfocytów dawcy (wg indywidualnych decyzji lekarza)	
Okres leczenia	1 rok od pierwszego negatywnego wyniku PCR	
Mediana okresu obserwacji w mies. [zakres]	8,3 [0,9–31]	

Wassmann 2005 [86]	
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTM	IVB
Ocena wiarygodności	6/8 (NICE)
Testowana hipoteza wyjściowa	ND
Metoda analizy wyników	W odniesieniu do wszystkich pacjentów (ITT)
Utrata z badania (%)	bd
Lokalizacja badania	wieloośrodkowe
Sponsor badania	BMBF Competence Network "Acute Leukemias", the German Genome Research Network (NGFN), the Wilhelm Sander Stiftung and the Adolf-Messer Foundation i Novartis Pharma AG
Komentarz	
<p>Mediana czasu inicjacji terapii imatynibem po HSCT wyniosła 4,4 [1,1–19,2] miesiąca. Kryteria włączenia do badania zakładały udział pacjentów z ALL Ph(+) oraz CML w fazie przełomu blastycznego, brak danych na temat odsetka pacjentów z CML. Ze względu, iż przebieg i rokowanie CML z przełomem blastycznym są bardzo zbliżone do ALL Ph(+) uznano, że wyniki badania będą analogiczne do tych uzyskanych w populacji wyłącznie z ALL Ph(+).</p>	

16.6. Szczegółowe wyniki analizy klinicznej

16.6.1. Działania niepożądane

16.6.1.1. Nowo zdiagnozowana ALL Ph(+)

Tabela 44.
Działania niepożądane w stopniu 3. lub 4. raportowane w badaniach w populacji pacjentów dorosłych

Punkt końcowy	Stopień	Badanie	OB	IMT + CHT	CHT	IMT + CHT vs CHT		p
				n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH[95% CI]	
Zaburzenia hematologiczne								
Neutropenia	3	Ribera 2010 (IND 1)	14 dni	2/30 (7)	ND	ND	ND	ND
	4	Ribera 2010 (IND 1)	14 dni	23/30 (77)	ND	ND	ND	ND
	4	Ribera 2010 (IND-S)	14 dni	18/20 (90)	ND	ND	ND	ND
	4	Ribera 2010 (IND-I)	14 dni	9/9 (100)	ND	ND	ND	ND
	4	Ribera 2010 (C1)	bd	16/26 (62)	ND	ND	ND	ND
	4	Ribera 2010 (C2)	bd	5/14 (34)	ND	ND	ND	ND
Trombocytopenia	3	Ribera 2010 (IND 1)	14 dni	2/30 (7)	ND	ND	ND	ND
	3	Ribera 2010 (IND-S)	14 dni	1/20 (5)	ND	ND	ND	ND
	3	Ribera 2010 (IND-I)	14 dni	1/9 (11)	ND	ND	ND	ND
	4	Ribera 2010 (IND 1)	14 dni	13/30 (43)	ND	ND	ND	ND
	4	Ribera 2010 (IND-S)	14 dni	5/20 (25)	ND	ND	ND	ND
	4	Ribera 2010 (IND-I)	14 dni	7/9 (78)	ND	ND	ND	ND

Punkt końcowy	Stopień	Badanie	OB	IMT + CHT	CHT	IMT + CHT vs CHT		p
				n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH[95% CI]	
	4	Ribera 2010 (C1)	bd	10/26 (38)	ND	ND	ND	ND
Infekcje								
Aspergiloza płuc	3 lub 4	de Labarthe 2007 (DIV) ^b	11 mies.	1/31 (3)	bd	ND	ND	ND
Gorączka	≥2	Bassan 2010	bd	26/53 (49)	14/41 (34)	1,44 [0,87; 2,38]	0,15 [-0,05; 0,35]	0,17
Infekcje bakteryjne	≥2	Bassan 2010	bd	17/53 (32)	11/41 (27)	1,20 [0,63; 2,27]	0,05 [-0,13; 0,24]	0,61
	3 i 4	Ribera 2010 (IND 1)	14 dni	9/30 (30)	ND	ND	ND	ND
	3 i 4	Ribera 2010 (IND-S)	14 dni	5/20 (40)	ND	ND	ND	ND
	3 i 4	Ribera 2010 (IND-I)	14 dni	6/9 (67)	ND	ND	ND	ND
	3 i 4	Ribera 2010 (C1)	bd	4/26 (15)	ND	ND	ND	ND
	3 i 4	Ribera 2010 (C2)	bd	1/14 (7)	ND	ND	ND	ND
Infekcje grzybicze	≥2	Bassan 2010	bd	2/53 (4)	3/41 (7)	0,52 [0,09; 2,94]	-0,04 [-0,13; 0,06]	0,43
	3 i 4	Ribera 2010 (IND-I)	14 dni	1/9 (11)	ND	ND	ND	ND
Infekcja wirusem opryszczki	3 i 4	Ribera 2010 (IND 1)	14 dni	1/30 (3)	ND	ND	ND	ND
	3 i 4	Ribera 2010 (C1)	bd	1/26 (4)	ND	ND	ND	ND
Infekcje związane z cewnikiem	3 i 4	Ribera 2010 (C1)	bd	2/26 (8)	ND	ND	ND	ND
	3 i 4	Ribera 2010 (C2)	bd	1/14 (7)	ND	ND	ND	ND
Inne infekcje	3 i 4	Ribera 2010 (IND 1)	14 dni	1/30 (3)	ND	ND	ND	ND
	3 i 4	Ribera 2010 (IND-S)	14 dni	1/20 (5)	ND	ND	ND	ND
Posocznica	≥2	Bassan 2010	bd	8/53 (15)	2/41 (5)	3,09 [0,69; 13,80]	0,10 [-0,01; 0,22]	0,11
	3 i 4	Ribera 2010 (IND 1)	14 dni	1/30 (3)	ND	ND	ND	ND
	3 i 4	Ribera 2010 (IND-S)	14 dni	1/20 (5)	ND	ND	ND	ND
	3 i 4	Ribera 2010 (IND-I)	14 dni	1/9 (11)	ND	ND	ND	ND

Punkt końcowy	Stopień	Badanie	OB	IMT + CHT	CHT	IMT + CHT vs CHT		p
				n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH[95% CI]	
	3 i 4	Ribera 2010 (C1)	bd	1/26 (4)	ND	ND	ND	ND
Szok septyczny	3 lub 4	de Labarthe 2007 (DIV) ^b	11 mies.	1/31 (3)	bd	ND	ND	ND
	≥2	Bassan 2010	bd	8/53 (15)	6/41 (15)	1,03 [0,39; 2,74]	0,00 [-0,14; 0,15]	0,98
Zapalenie płuc	3 i 4	Ribera 2010 (IND 1)	14 dni	1/30 (3)	ND	ND	ND	ND
	3 i 4	Ribera 2010 (IND-I)	14 dni	1/9 (11)	ND	ND	ND	ND
Zaburzenia ukł. krążenia								
Arytmia	3 i 4	Thomas 2004	20 mies.	2/20 (10)	ND	ND	ND	ND
	2-4	Burke 2009a	0,93 roku	3/15	7/17	0,49 [0,15; 1,55]	-0,21 [-0,52; 0,10]	bd
	3 i 4	Burke 2009a	0,93 roku	3/15 (22) ^a	2/17 (12)	1,70 [0,33; 8,84]	0,08 [-0,17; 0,34]	0,47
	≥2	Bassan 2010	bd	5/53 (10)	5/41 (12)	0,77 [0,24; 2,49]	-0,03 [-0,15; 0,10]	0,67
Kardiotoksyczność	3 i 4	Ribera 2010 (IND 1)	14 dni	1/30 (3)	ND	ND	ND	ND
	3 i 4	Ribera 2010 (IND-S)	14 dni	3/20 (15)	ND	ND	ND	ND
	3 i 4	Ribera 2010 (IND-I)	14 dni	2/9 (22)	ND	ND	ND	ND
	3 i 4	Ribera 2010 (C1)	bd	2/26 (8)	ND	ND	ND	ND
Nadciśnienie tętnicze	3 lub 4	de Labarthe 2007 (HAMI) ^a	11 mies.	1/14 (7)	bd	ND	ND	ND
Omdlenie	3 i 4	Thomas 2004	20 mies.	2/20 (10)	ND	ND	ND	ND
	3 i 4	Ribera 2010 (IND-S)	14 dni	1/20 (5)	ND	ND	ND	ND
Zakrzepica żył głębokich	3 i 4	Ribera 2010 (IND-I)	14 dni	1/9 (11)	ND	ND	ND	ND
	3 i 4	Ribera 2010 (C1)	bd	1/26 (4)	ND	ND	ND	ND
	3 i 4	Thomas 2004	20 mies.	2/20 (10)	ND	ND	ND	ND
Zatrzymanie płynów	3 i 4	Ribera 2010 (IND 1)	14 dni	1/30 (3)	ND	ND	ND	ND
	3 i 4	Ribera 2010 (IND-S)	14 dni	2/20 (10)	ND	ND	ND	ND

Punkt końcowy	Stopień	Badanie	OB	IMT + CHT	CHT	IMT + CHT vs CHT		p
				n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH[95% CI]	
	3 i 4	Ribera 2010 (IND-I)	14 dni	1/9 (11)	ND	ND	ND	ND
	3 i 4	Ribera 2010 (C1)	bd	1/26 (4)	ND	ND	ND	ND
	3 i 4	Thomas 2004	20 mies.	1/20 (5)	ND	ND	ND	ND
Zaburzenia neurologiczne i nerwowo-mięśniowe								
Ból głowy	3 lub 4	de Labarthe 2007 (HAMI) ^a	11 mies.	1/14 (7)	bd	ND	ND	ND
	3 i 4	Ribera 2010 (IND-S)	14 dni	1/20 (5)	ND	ND	ND	ND
	3 i 4	Ribera 2010 (C1)	bd	3/26 (12)	ND	ND	ND	ND
	3 i 4	Thomas 2004	20 mies.	2/20 (10)	ND	ND	ND	ND
Ból kości	3 i 4	Ribera 2010 (IND 1)	14 dni	1/30 (3)	ND	ND	ND	ND
Ból mięśni	3 i 4	Ribera 2010 (IND-S)	14 dni	2/20 (10)	ND	ND	ND	ND
	3 i 4	Ribera 2010 (IND-I)	14 dni	1/9 (11)	ND	ND	ND	ND
	3 i 4	Ribera 2010 (C1)	bd	1/26 (4)	ND	ND	ND	ND
Neuropatia obwodowa	3 lub 4	de Labarthe 2007 (DIV) ^a	11 mies.	2/31 (7)	bd	ND	ND	ND
	3 i 4	Ribera 2010 (IND-S)	14 dni	1/20 (5)	ND	ND	ND	ND
	3 i 4	Ribera 2010 (C1)	bd	1/26 (4)	ND	ND	ND	ND
	3 i 4	Ribera 2010 (C2)	bd	1/14 (7)	ND	ND	ND	ND
	3 i 4	Thomas 2004	20 mies.	1/20 (5)	ND	ND	ND	ND
Zmęczenie	3 i 4	Thomas 2004	20 mies.	2/20 (10)	ND	ND	ND	ND
	3 i 4	Ribera 2010 (IND 1)	14 dni	1/30 (3)	ND	ND	ND	ND
	3 i 4	Ribera 2010 (IND-S)	14 dni	2/20 (10)	ND	ND	ND	ND
Złamania	3 i 4	Thomas 2004	20 mies.	2/20 (10)	ND	ND	ND	ND
Zaburzenia ukł. pokarmowego								

Punkt końcowy	Stopień	Badanie	OB	IMT + CHT	CHT	IMT + CHT vs CHT		p
				n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH[95% CI]	
Biegunka	3 lub 4	de Labarthe 2007 (HAMI) ^a	11 mies.	2/14 (14)	bd	ND	ND	ND
	3 i 4	Thomas 2004	20 mies.	2/20 (10)	ND	ND	ND	ND
Krwotok w ukł. pokarmowym	3 i 4	Thomas 2004	20 mies.	1/20 (5)	ND	ND	ND	ND
Niedrożność	3 i 4	Ribera 2010 (IND 1)	14 dni	1/30 (3)	ND	ND	ND	ND
	3 i 4	Ribera 2010 (IND-S)	14 dni	1/20 (5)	ND	ND	ND	ND
	3 i 4	Ribera 2010 (IND-I)	14 dni	1/9 (11)	ND	ND	ND	ND
	3 i 4	Ribera 2010 (C1)	bd	1/26 (4)	ND	ND	ND	ND
	3 i 4	Thomas 2004	20 mies.	1/20 (5)	ND	ND	ND	ND
Nudności	3 i 4	Ribera 2010 (IND 1)	14 dni	1/30 (3)	ND	ND	ND	ND
	3 i 4	Ribera 2010 (IND-I)	14 dni	2/9 (22)	ND	ND	ND	ND
	3 i 4	Ribera 2010 (C1)	bd	1/26 (4)	ND	ND	ND	ND
	3 i 4	Thomas 2004	20 mies.	1/20 (5)	ND	ND	ND	ND
Nudności / wymioty	3 lub 4	de Labarthe 2007 (HAMI) ^a	11 mies.	5/14 (36)	bd	ND	ND	ND
	3 lub 4	de Labarthe 2007 (DIV) ^a	11 mies.	3/31 (10)	bd	ND	ND	ND
Refluks	3 i 4	Thomas 2004	20 mies.	2/20 (10)	ND	ND	ND	ND
Zaburzenia ukł. pokarmowego	≥2	Bassan 2010	bd	19/53 (36)	11/41 (27)	1,34 [0,72; 2,49]	0,09 [-0,10; 0,28]	0,35
Zaparcia	3 lub 4	de Labarthe 2007 (DIV) ^a	11 mies.	5/31 (17)	bd	ND	ND	ND
	3 i 4	Ribera 2010 (IND 1)	14 dni	1/30 (3)	ND	ND	ND	ND
	3 i 4	Ribera 2010 (IND-S)	14 dni	1/20 (5)	ND	ND	ND	ND
	3 i 4	Ribera 2010 (IND-I)	14 dni	1/9 (11)	ND	ND	ND	ND
	3 i 4	Thomas 2004	20 mies.	1/20 (5)	ND	ND	ND	ND
Zapalenie błon śluzowych	3 lub 4	de Labarthe 2007 (DIV) ^a	11 mies.	1/31 (3)	bd	ND	ND	ND

Punkt końcowy	Stopień	Badanie	OB	IMT + CHT	CHT	IMT + CHT vs CHT		p
				n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH[95% CI]	
Zapalenie jamy ustnej	3 lub 4	de Labarthe 2007 (HAMI) ^a	11 mies.	1/14 (7)	bd	ND	ND	ND
	3 i 4	Ribera 2010 (IND 1)	14 dni	1/30 (3)	ND	ND	ND	ND
	3 i 4	Ribera 2010 (IND-S)	14 dni	2/20 (10)	ND	ND	ND	ND
	3 i 4	Ribera 2010 (IND-I)	14 dni	1/9 (11)	ND	ND	ND	ND
	3 i 4	Ribera 2010 (C1)	bd	2/26 (8)	ND	ND	ND	ND
Zaburzenia funkcjonowania wątroby								
Wzrost aktywności enzymów wątrobowych	3 lub 4	de Labarthe 2007 (DIV) ^a	11 mies.	2/31 (7)	bd	ND	ND	ND
	3 lub 4	de Labarthe 2007 (HAMI) ^a	11 mies.	1/14 (7)	bd	ND	ND	ND
	3 i 4	Ribera 2010 (IND 1)	14 dni	2/30 (7)	ND	ND	ND	ND
	3 i 4	Ribera 2010 (C1)	bd	1/26 (4)	ND	ND	ND	ND
Wzrost poziomu bilirubiny	3 i 4	Ribera 2010 (IND 1)	14 dni	1/30 (3)	ND	ND	ND	ND
	3 i 4	Ribera 2010 (IND-S)	14 dni	3/20 (15)	ND	ND	ND	ND
	3 i 4	Ribera 2010 (C1)	bd	2/26 (8)	ND	ND	ND	ND
Zaburzenia nerek								
Wzrost poziomu kreatyniny	3 i 4	Ribera 2010 (IND 1)	14 dni	1/30 (3)	ND	ND	ND	ND
	3 i 4	Ribera 2010 (IND-S)	14 dni	1/20 (5)	ND	ND	ND	ND
Hiponatremia	3 i 4	Thomas 2004	20 mies.	1/20 (5)	ND	ND	ND	ND
Pozostałe zaburzenia niehematologiczne								
Brak równowagi elektrolitycznej	3 i 4	Ribera 2010 (IND 1)	14 dni	2/30 (7)	ND	ND	ND	ND
	3 i 4	Ribera 2010 (IND-S)	14 dni	1/20 (5)	ND	ND	ND	ND
	3 i 4	Ribera 2010 (IND-I)	14 dni	1/9 (11)	ND	ND	ND	ND
	3 i 4	Ribera 2010 (C1)	bd	1/26 (4)	ND	ND	ND	ND

Punkt końcowy	Stopień	Badanie	OB	IMT + CHT	CHT	IMT + CHT vs CHT		p
				n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH[95% CI]	
Koagulacja ogółem	≥2	Bassan 2010	bd	20/53 (38)	19/41 (46)	0,81 [0,51; 1,31]	-0,09 [-0,29; 0,11]	0,40
Hipofibrynogenemia	3 i 4	Thomas 2004	20 mies.	1/20 (5)	ND	ND	ND	ND
Pozostałe zaburzenia niehematologiczne	≥2	Bassan 2010	bd	7/53 (13)	7/41 (17)	0,77 [0,29; 2,03]	-0,04 [-0,19; 0,11]	0,60
Ostre GVHD	3 i 4	Burke 2009a	0,93 roku	0/15 (0)	3/17 (18)	0,16 [0,01; 2,88]	-0,18 [-0,38; 0,03]	0,09
Toksyczność niehematologiczna ogółem	≥2	Bassan 2010	bd	44/53 (83)	34/41 (83)	1,00 [0,83; 1,20]	0,00 [-0,15; 0,15]	0,99
Wysiłek do opłucnej	3 lub 4	de Labarthe 2007 (DIV) ^a	11 mies.	1/31 (3)	bd	ND	ND	ND

IND 1 – indukcja dni 1–14; IND-S – standardowa indukcja, dni 15–28; IND-I – intensywna indukcja, dni 15–28; C1 – konsolidacja 1; C2 – konsolidacja 2;

a) AE prawdopodobnie lub przypuszczalnie związane z leczeniem;

b) Poważne AE prowadzące do zgonu.

Tabela 45.
Działania niepożądane dla IMT + CHT raportowane w badaniu Thomas 2004 (liczba zdarzeń w przeliczeniu na 91 cykli terapii postindukcyjnej)

Punkt końcowy	Stopień	OB	IMT + CHT	p	
			n/N (%)		
Gorączka niewiadomego pochodzenia	3 i 4	20 mies.	7/91 (8)	ND	
Ogółem	3 i 4	20 mies.	8/91 (9)	ND	
Inne infekcje	Infekcje górnego odcinka ukł. oddechowego	3 i 4	20 mies.	8/91 (8)	ND
	Opryszczka	3 i 4	20 mies.	2/91 (2)	ND
	Zapalenie zatok	3 i 4	20 mies.	3/91 (3)	ND
	Zapalenie szpiku	3 i 4	20 mies.	2/91 (2)	ND
	Ogółem	3 i 4	20 mies.	9/91 (10)	ND
Posocznica	Bakteremia GNR	3 i 4	20 mies.	5/91 (5)	ND
	Związana z cewnikiem	3 i 4	20 mies.	4/91 (4)	ND
	Ogółem	3 i 4	20 mies.	6/91 (7)	ND
Zapalenie płuc	Atypowe	3 i 4	20 mies.	2/91 (2)	ND
	Bakteryjne	3 i 4	20 mies.	3/91 (3)	ND
	Grzybicze	3 i 4	20 mies.	1/91 (1)	ND
	Ogółem	3 i 4	20 mies.	6/91 (7)	ND

Tabela 46.
Działania niepożądane w stopniu 3. lub 4. raportowane w badaniach w populacji dziecięcej

Punkt końcowy	Badanie	OB	IMT + CHT	CHT	IMT + CHT vs CHT		p
			n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	
Zaburzenia hematologiczne							
Neutropenia	Rives 2011 (IND)	bd	12/12 (100)	18/19 (95)	1,04 [0,88; 1,23]	0,05 [-0,10; 0,21]	0,99
	Rives 2011 (KONS)	49 mies.	11/11 (91)	11/13 (85)	1,17 [0,89; 1,53]	0,15 [-0,08; 0,38]	0,48
	Schultz 2009	bd ^a	10/51 (20)	ND	ND	ND	ND
Trombocytopenia	Rives 2011 (IND)	bd	11/12 (92)	14/19 (74)	1,24 [0,90; 1,71]	0,18 [-0,07; 0,43]	0,36
	Rives 2011 (KONS)	49 mies.	6/10 (60)	8/12 (67)	0,90 [0,47; 1,72]	-0,07 [-0,47; 0,34]	0,99
Zaburzenia układu nerwowego							
Drgawki	Rives 2011 (IND)	bd	0%	1/18 (6)	ND	ND	ND
Neuropatia obwodowa	Rives 2011 (IND)	bd	1/12 (8)	0%	ND	ND	ND
Infekcje							
Gorączka niewiadomego pochodzenia	Rives 2011 (IND)	bd	7/12 (58)	12/18 (67)	0,88 [0,49; 1,56]	-0,08 [-0,44; 0,27]	0,71
	Rives 2011 (KONS)	49 mies.	1/10 (10)	4/12 (33)	0,30 [0,04; 2,27]	-0,23 [-0,56; 0,09]	0,32
Infekcje bakteryjne	Rives 2011 (IND)	bd	7/12 (58)	12/18 (67)	0,88 [0,49; 1,56]	-0,08 [-0,44; 0,27]	0,71
	Rives 2011 (KONS)	49 mies.	1/10 (10)	1/12 (8)	1,20 [0,09; 16,84]	0,02 [-0,23; 0,26]	0,99
Infekcje grzybicze	Rives 2011 (IND)	bd	0%	2/18 (11)	ND	ND	ND
Infekcja opryszczkowa	Rives 2011 (IND)	bd	1/11 (9)	1/18 (6)	1,64 [0,11; 23,59]	0,04 [-0,16; 0,24]	0,99
Infekcje związane z cewnikiem	Rives 2011 (IND)	bd	3/12 (25)	4/18 (22)	1,13 [0,30; 4,16]	0,03 [-0,28; 0,34]	0,99
	Rives 2011 (KONS)	49 mies.	1/10 (10)	0%	ND	ND	ND
Inne infekcje	Rives 2011 (IND)	bd	1/12 (8)	3/18 (17)	0,50 [0,06; 4,26]	-0,08 [-0,32; 0,15]	0,63
Posocznica	Rives 2011 (IND)	bd	3/12 (25)	11/18 (61)	0,41 [0,14; 1,17]	NNT = 3 [2; 36]	0,07
	Rives 2011 (KONS)	49 mies.	1/10 (10)	0%	ND	ND	ND
Zapalenie płuc	Rives 2011 (IND)	bd	0%	1/18 (6)	ND	ND	ND
	Rives 2011 (KONS)	49 mies.	0%	1/12 (8)	ND	ND	ND
Zaburzenia ukł. pokarmowego							
Biegunka	Rives 2011 (IND)	bd	0%	1/18 (6)	ND	ND	ND
Niedrożność	Rives 2011 (IND)	bd	1/12 (8)	1/18 (6)	1,50 [0,10; 21,74]	0,03 [-0,16; 0,22]	0,99
Nudności	Rives 2011 (IND)	bd	4/12 (33)	1/18 (6)	6,00 [0,76; 47,36]	0,28 [-0,01; 0,56]	0,13
	Rives 2011 (KONS)	49 mies.	1/11 (9)	2/12 (17)	0,55 [0,06; 5,21]	-0,08 [-0,35; 0,20]	0,99
Zapalenie błon śluzowych	Rives 2011 (IND)	bd	4/12 (33)	6/16 (34)	0,89 [0,32; 2,47]	-0,04 [-0,40; 0,32]	0,99
	Rives 2011 (KONS)	49 mies.	3/11 (27)	0%	ND	ND	ND

Punkt końcowy	Badanie	OB	IMT + CHT	CHT	IMT + CHT vs CHT		p
			n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	
Zaburzenia wątroby							
Wzrost aktywności ALT/AST	Rives 2011 (IND)	bd	6/12 (50)	7/16 (44)	1,14 [0,52; 2,53]	0,06 [-0,31; 0,44]	0,99
	Rives 2011 (KONS)	49 mies.	1/12 (8)	5/11 (45)	0,18 [0,03; 1,33]	NNT = 3 [2; 27]	0,07
Aaktywność ALT^d	Schultz 2009	bd	17/31 ^b	ND	ND	ND	ND
		bd	11/40 ^c	ND	ND	ND	ND

IND – indukcja; KONS – konsolidacja;

a) w trakcie reindukcji 2;

b) w trakcie podtrzymania (cykle 5–12) przed zmniejszeniem dawki IMT;

c) w trakcie podtrzymania (cykle 5–12) po zmniejszeniu dawki IMT;

d) w stopniu ≥ 3 .

16.6.1.2. Nawracająca lub oporna na leczenie ALL Ph(+)

Tabela 47.

Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do szczegółowych działań niepożądanych

Punkt końcowy	Stopień	Badanie	OB	n/N (%)
Zaburzenia hematologiczne				
Anemia	3	Ottmann 2002	24 tyg.	17/56 ^a (30)
	4	Ottmann 2002	24 tyg.	4/56 ^a (7)
Hematologiczna toksyczność	4	Wassmann 2005	8,3 mies.	0/27 (0)
Leukocytopenia	3	Ottmann 2002	24 tyg.i	15/56 ^a (27)
	4	Ottmann 2002	24 tyg.	23/56 ^a (41)
Neutropenia	3	Ottmann 2002	24 tyg.	7/56 ^a (13)
	4	Ottmann 2002	24 tyg.	30/56 ^a (54)
	3 lub 4	Wassmann 2002	53 dni	12/30(41)
	3 lub 4	Wassmann 2004	bd	34/68 (50)
Trombocytopenia	3	Ottmann 2002	24 tyg.	12/56 ^a (21)
	4	Ottmann 2002	24 tyg.	15/56 ^a (27)
	3 lub 4	Wassmann 2004	bd	13/68 (19)
Zaburzenia niehematologiczne				
Biegunka	3 lub 4	Ottmann 2002	24 tyg.	0/56 ^a (0)
Ból brzucha	3 lub 4	Ottmann 2002	24 tyg.	0/56 ^a (0)
Nudności	3 lub 4	Ottmann 2002	24 tyg.	1/56 ^a (2)
Wymioty	3 lub 4	Ottmann 2002	24 tyg.	0/56 ^a (0)
Obrzęk kończyny dolnej	3 lub 4	Ottmann 2002	24 tyg.	1/56 ^a (2)
Obrzęk twarzy	3 lub 4	Ottmann 2002	24 tyg.	0/56 ^a (0)
Obrzęki wokół oczu	3 lub 4	Ottmann 2002	24 tyg.	1/56 ^a (2)
Skurcze mięśni	3 lub 4	Ottmann 2002	24 tyg.	0/56 ^a (0)
Wysypka	3 lub 4	Ottmann 2002	24 tyg.	1/56 ^a (2)

Punkt końcowy	Stopień	Badanie	OB	n/N (%)
Wzrost ALP	3	Ottmann 2002	24 tyg.	1/56 ^a (2)
	4	Ottmann 2002	24 tyg.	0/56 ^a (0)
Wzrost ALT	3	Ottmann 2002	24 tyg.	2/56 ^a (4)
	4	Ottmann 2002	24 tyg.	0/56 ^a (0)
Wzrost poziomu enzymów wątrobowych	3 lub 4	Wassmann 2002	bd	1/30 (3)
Wzrost poziomu bilirubiny	3	Ottmann 2002	24 tyg.	2/56 ^a (4)
	4	Ottmann 2002	24 tyg.	0/56 ^a (0)

a) dla wszystkich pacjentów włączonych do badania (ALL oraz w przełomie limfoblastycznym).

16.7. Badania w toku

Tabela 48.
Opis badań w toku zidentyfikowanych na stronach Clinicaltrials.gov i Clinicalregister.eu

Identyfikator	Typ badania	Etap badania	Populacja	Planowana wielkość próby	Interwencja	Rok rozpoczęcia/zakończenie badania (sponsor)
NCT00386373	nRCT, jednoramienne	Zakończone	Dorośle osoby z CML Ph (+), ALL Ph (+) lub AML (Ph+) po przeszczepie szpiku kostnego lub komórek macierzystych	10	IMT podawany w przeciągu 100 dni po przeszczepie szpiku kostnego lub komórek macierzystych	2003/2007 (M.D. Anderson Cancer Center)
NCT00038610	nRCT, badanie II fazy, jednoramienne	W toku (nie rekrutuje pacjentów)	Dorośle osoby z nowo zdiagnozowaną ALL Ph(+) lub pacjenci w CR wcześniej leczenia 1–2 cyklami terapii bez IMT	55	CHT (Hyper-CVAD) + IMT	2001 (M.D. Anderson Cancer Center)
NCT00149136	nRCT, badanie fazy II, jednoramienne	Zakończone	Dorośle osoby z ALL Ph(+), w wieku > 55 lat	30	IMT + CHT	2002/2007 (Hospices Civils de Lyon)
NCT00039377	nRCT, badanie fazy II, jednoramienne	W toku (nie rekrutuje pacjentów)	Dorośle osoby z nowo zdiagnozowaną ALL Ph(+) z całkowitą lub częściową remisją, po 1 cyklu chemioterapii indukcyjnej	60	IMT + CHT + HSCT	2012 (NCI)
NCT00763763	nRCT, badanie fazy II, jednoramienne	Zakończone	Dorośle osoby z CML lub nawrotową/oporną na leczenie ALL Ph(+)	55	IMT + CHT	2004/2010 (Assistance Publique - Hôpitaux de Paris)
NCT00171223	nRCT, badanie fazy II, jednoramienne	W toku (nie rekrutuje pacjentów)	Dorośle osoby z CML lub ALL Ph(+), które ukończyły badanie CSTI571A 0110 E1	307	IMT	2004 (Novartis Pharmaceuticals)
NCT00618501	nRCT badanie II fazy, jednoramienne	Zakończone	Dorośle osoby z nowo zdiagnozowaną ALL Ph(+) lub ostrą białaczką mieszaną Ph(+)	50	IMT + CHT	2005/2009 (Asan Medical Center)
NCT00376467	nRTC badanie II fazy, jednoramienne	Nieznany	Dorośle osoby z ALL Ph(+)	91	IMT	2001 (Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto)

Identyfikator	Typ badania	Etap badania	Populacja	Planowana wielkość próby	Interwencja	Rok rozpoczęcia/zakończenie badania (sponsor)
NCT00199186	RTC, badanie II fazy	Nieznany	Dorośle osoby z ALL Ph(+) lub nowo zdiagnozowani CML (faza blastyczna) w wieku > 55 lat	bd	IMT vs CHT	2002 Johann Wolfgang Goethe University Hospitals
NCT00015860	nRTC badanie I/II fazy, jednoramienne	Zakończone	Dorośle osoby z ALL Ph(+) w pierwszym nawrocie/nieudanej indukcji lub pacjenci w przełomie blastycznym CML	bd	IMT + CHT	2001/2003 (Jonsson Comprehensive Cancer Center)
NCT01491763	nRTC badania IV fazy, jednoramienne	W toku (trwa rekrutacja)	Pacjenci < 55 lat, z nowo zdiagnozowaną ALL Ph(+)	70	IMT + CHT	2008 (PETHEMA Foundation)
NCT00973752	nRTC badanie II fazy, jednoramienne	W toku (trwa rekrutacja)	Dorośle osoby z ALL Ph(+)	30	IMT + CHT	2009 (Massachusetts General Hospital)
NCT01616238	Obserwacyjne	W toku (rekrutacja nie rozpoczęta)	Dorośle osoby z ALL Ph(+)/Ph(-)	148	IMT + CHT	2012 (University College, London)
NCT01222013	nRTC, jednoramienne	Zawieszone	Dzieci (1–18 lat) z ALL Ph(+)	20	IMT + CHT	2010 (Renato Melaragno)
NCT00022737	nRTC, badanie fazy III, jednoramienne	Zakończone	Dzieci i młodzież (1–21 lat) z ALL Ph(+), brak odpowiedzi po leczeniu indukcyjnym wg schematu POG, CCG lub COG.	220	IMT + CHT	2002–2006 (NCI)

16.8. Badania wykluczone z analizy

Tabela 49.
Badania wykluczone z analizy

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia
1.	Arellano 2009 [94]	Typ publikacji	Publikacja w postaci abstraktu
2.	Au 2002 [95]	Metodyka	Tylko 1 pacjent ALL Ph(+)
3.	Bachanova 2011 [96]	Typ publikacji	Publikacja w postaci abstraktu
4.	Bachanova 2013 [97]	Interwencja	Brak informacji na temat dawkowania IMT. Dozwolone inne TKI
5.	Barrett 1992 [98]	Interwencja	BMT
6.	Bassan 2010 [99]	Typ publikacji	Publikacja w postaci abstraktu
7.	Bassan 2012 [100]	Typ publikacji	Publikacja w postaci abstraktu
8.	Bloomfield 2009 [101]	Typ publikacji	Publikacja w postaci abstraktu
9.	Brandwein 2005 [102]	Metodyka	Brak analizy porównawczej
10.	Brandwein 2011 [103]	Typ publikacji	Przegląd niesystematyczny
11.	Brissot 2013 [104]	Metodyka	Brak analizy porównawczej
12.	Candoni 2006 [105]	Interwencja	Chemioterapia
13.	Capdeville 2008 [106]	Metodyka	Brak analizy porównawczej
14.	Carella 2009 [107]	Typ publikacji	Publikacja w postaci abstraktu
15.	Carpenter 2007 [108]	Metodyka	Brak analizy porównawczej
16.	Chalandon 2012 [109]	Typ publikacji	Publikacja w postaci abstraktu
17.	Champagne 2004 [110]	Populacja	Populacja pediatryczna z nawracającą lub oporną ALL Ph(+)
18.	Chang 2008 [111]	Typ publikacji	Opis przypadku
19.	Chang 2012 [112]	Typ publikacji	Opis przypadku
20.	Chen 2001 [113]	Język publikacji	Publikacja w języku chińskim
21.	Chen 2011 [114]	Populacja	Populacja azjatycka
22.	Chen 2012 [115]	Populacja	Populacja azjatycka
23.	Chen 2012 [116]	Typ publikacji	Publikacja w postaci abstraktu
24.	Crescentini 2011 [117]	Typ publikacji	Publikacja w postaci abstraktu
25.	Daly 2009 [118]	Typ publikacji	Publikacja w postaci abstraktu

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia
26.	Dangi 2013 [119]	Typ publikacji	Publikacja w postaci abstraktu
27.	Daves 2011 [120]	Typ publikacji	Publikacja w postaci abstraktu
28.	Deininger 2006 [121]	Populacja	Populacja mieszana: CML i ALL, brak wyników w podgrupie ALL Ph(+)
29.	De Vita 2006 [122]	Typ publikacji	Opis przypadku
30.	Dima 2010 [123]	Typ publikacji	Publikacja w postaci abstraktu
31.	Douer 2012 [124]	Populacja	Brak wyników dla pacjentów Ph(+)
32.	Drabko 2012 [125]	Typ publikacji	Publikacja w postaci abstraktu
33.	Dua 2011 [126]	Typ publikacji	Publikacja w postaci abstraktu
34.	Dwivedi 2013 [127]	Typ publikacji	Publikacja w postaci abstraktu
35.	Fagioli 2012 [128]	Metodyka	Brak analizy porównawczej
36.	Fielding 2010 [129]	Typ publikacji	Publikacja w postaci abstraktu
37.	Fielding 2011 [130]	Typ publikacji	Praca poglądowa
38.	Fielding 2013 [131]	Typ publikacji	Przegląd niesystematyczny
39.	Foa 2013 [132]	Typ publikacji	Publikacja w postaci abstraktu
40.	Folber 2010 [133]	Typ publikacji	Publikacja w postaci abstraktu
41.	Fuster 2007 [134]	Metodyka	Liczebność populacji (4 pacjentów)
42.	Giebel 2010 [135]	Typ publikacji	Publikacja w postaci abstraktu
43.	Giebel 2011 [5]	Typ publikacji	Praca poglądowa
44.	Giebel 2012 [136]	Typ publikacji	Publikacja w postaci abstraktu
45.	Goekbuget 2011 [137]	Typ publikacji	Publikacja w postaci abstraktu
46.	Gokbuget 2009 [138]	Typ publikacji	Praca poglądowa
47.	Gokbuget 2011 [139]	Typ publikacji	Publikacja w postaci abstraktu
48.	Gokbuget 2012 [140]	Typ publikacji	Praca poglądowa
49.	Goker 2013 [141]	Typ publikacji	Publikacja w postaci abstraktu
50.	Goldstone 2008 [142]	Populacja	Brak wyników dla grupy ALL Ph(+)
51.	Guilhot 2009 [143]	Typ publikacji	Publikacja w postaci abstraktu
52.	Harata 2004 [144]	Metodyka	Badanie <i>in vitro</i>

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia
53.	Hassan 2013 [145]	Metodyka	Brak analizy porównawczej
54.	Hoelzer 2006 [146]	Typ publ kacji	Praca pogładowa
55.	Intermesoli 2012 [147]	Typ publ kacji	Publikacja w postaci abstraktu
56.	Iqbal 2012 [148]	Typ publ kacji	Publikacja w postaci abstraktu
57.	Jaramillo 2012 [149]	Typ publ kacji	Publikacja w postaci abstraktu
58.	Jaso 2011 [150]	Metodyka	Brak analizy porównawczej
59.	Jinca 2009 [151]	Typ publ kacji	Publikacja w postaci abstraktu
60.	Kanamori 2011 [152]	Typ publ kacji	Publikacja w postaci abstraktu
61.	Kata 2012 [153]	Typ publ kacji	Publikacja w postaci abstraktu
62.	Kaur 2009 [154]	Typ publ kacji	Opis trzech przypadków
63.	Kebriaei 2010 [155]	Typ publ kacji	Publikacja w postaci abstraktu
64.	Kebriaei 2012 [156]	Metodyka	Brak analizy porównawczej.
65.	Keyzner 2012 [157]	Typ publ kacji	Publikacja w postaci abstraktu
66.	Kikuchi 2010 [158]	Populacja	Populacja azjatycka
67.	Konoplev 2011 [159]	Metodyka	Brak grupy kontrolnej
68.	Kotolicek 2004 [160]	Typ publ kacji	Opis przypadku
69.	Koval 2011 [161]	Typ publ kacji	Publikacja w postaci abstraktu
70.	Kyo 2011 [162]	Typ publ kacji	Publikacja w postaci abstraktu
71.	Landsburg 2010 [163]	Typ publ kacji	Publikacja w postaci abstraktu
72.	Langabeer 2011 [164]	Typ publ kacji	Opis przypadku
73.	Larson 2006 [165]	Typ publ kacji	Przegląd niesystematyczny
74.	Lee 2003 [166]	Populacja	Populacja azjatycka
75.	Lee 2005 [167]	Populacja	Populacja azjatycka
76.	Lee 2005 [168]	Populacja	Populacja azjatycka
77.	Lee 2009 [169]	Populacja	Populacja azjatycka
78.	Lee 2010 [170]	Typ publ kacji	Publikacja w postaci abstraktu
79.	Lee 2011 [171]	Typ publ kacji	Publikacja w postaci abstraktu
80.	Lee 2012 [172]	Populacja	Populacja azjatycka

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia
81.	Li 2009 [173]	Populacja	Populacja azjatycka
82.	Li 2010 [174]	Populacja	Populacja azjatycka
83.	Linker 2011 [175]	Typ publ kacji	Publikacja w postaci abstraktu
84.	Liu 2011 [176]	Typ publ kacji	Publikacja w postaci abstraktu
85.	Liu-Dumlao 2012 [177]	Typ publ kacji	Przegląd niesystematyczny
86.	Lopez-Enriquez 2011 [178]	Typ publ kacji	Publikacja w postaci abstraktu
87.	Lyseng-Williamson 2001 [179]	Typ publ kacji	Praca poglądowa
88.	Marks 2009 [180]	Populacja	Pacjenci z ALL Ph(-)
89.	Martell 2013 [181]	Metodyka	Badanie jednoramienne
90.	Martinelli 2009 [182]	Metodyka	Brak analizy porównawczej
91.	Mathisen 2011 [183]	Typ publ kacji	Przegląd niesystematyczny
92.	Miyamura 2005 [184]	Typ publ kacji	Publikacja w postaci abstraktu
93.	Mizuta 2011 [185]	Populacja	Populacja azjatycka
94.	Mizuta 2012 [186]	Metodyka	Brak analizy porównawczej
95.	Mohamed 2012 [187]	Typ publ kacji	Publikacja w postaci abstraktu
96.	Moicean 2009 [188]	Typ publ kacji	Publikacja w postaci abstraktu
97.	Moon 2012 [189]	Typ publ kacji	Praca poglądowa
98.	Motllo 2012 [190]	Typ publ kacji	Publikacja w postaci abstraktu
99.	Mourad 2013 [191]	Typ publ kacji	Opis pojedynczych przypadków
100.	Mu 2013 [192]	Populacja	Populacja azjatycka
101.	Mukopadhyay 2009 [193]	Typ publ kacji	Publikacja w postaci abstraktu
102.	Muwakkit 2012 [194]	Metodyka	Liczebność populacji (3 pacjentów)
103.	Nakasone 2010 [195]	Typ publ kacji	Publikacja w postaci abstraktu
104.	NHSC [196]	Typ publ kacji	Publikacja w postaci abstraktu
105.	Nishiwaki 2010 [197]	Populacja	Populacja azjatycka
106.	Osterweil 2011 [198]	Typ publ kacji	Praca poglądowa
107.	Ottmann 2002 [199]	Typ publ kacji	Praca poglądowa

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia
108.	Ottmann 2004 [200]	Typ publ kacji	Publikacja w postaci abstraktu
109.	Ottmann 2005 [201]	Typ publ kacji	Przegląd niesystematyczny
110.	Ottmann 2009 [202]	Typ publ kacji	Przegląd niesystematyczny
111.	Ottmann 2009 [203]	Typ publ kacji	Publikacja w postaci abstraktu
112.	Ozawa 2010 [204]	Typ publ kacji	Publikacja w postaci abstraktu
113.	Papayannidis 2012 [205]	Typ publ kacji	Publikacja w postaci abstraktu
114.	Papayannidis 2013 [206]	Typ publ kacji	Publikacja w postaci abstraktu
115.	Park 2009 [207]	Typ publ kacji	Publikacja w postaci abstraktu
116.	Patel 2008 [208]	Populacja	Pacjenci z ALL Ph(-)
117.	Patel 2011 [209]	Typ publ kacji	Publikacja w postaci abstraktu
118.	Pfeifer 2003 [210]	Metodyka	Opracowanie wtórne
119.	Pfeifer 2007 [211]	Typ publ kacji	Publikacja w postaci abstraktu
120.	Pfeifer 2007 [212]	Metodyka	Analiza rozpowszechnienia mutacji w domenie kinazy BCR-ABL u pacjentów z badania Wassmann 2003
121.	Pfeifer 2009 [213]	Typ publ kacji	Publikacja w postaci abstraktu
122.	Pfeifer 2009 [214]	Typ publ kacji	Publikacja w postaci abstraktu
123.	Pfeifer 2010 [215]	Typ publ kacji	Publikacja w postaci abstraktu
124.	Pfeifer 2010 [216]	Typ publ kacji	Publikacja w postaci abstraktu
125.	Pfeifer 2010 [217]	Typ publ kacji	Publikacja w postaci abstraktu
126.	Pfeifer 2011 [218]	Typ publ kacji	Publikacja w postaci abstraktu
127.	Pfeifer 2011 [219]	Typ publ kacji	Publikacja w postaci abstraktu
128.	Pfeifer 2012 [220]	Typ publ kacji	Publikacja w postaci abstraktu
129.	Pfeifer 2012 [221]	Typ publ kacji	Publikacja w postaci abstraktu
130.	Pfeifer 2013 [222]	Metodyka	Porównanie różnych form podawania IMT
131.	Piccaluga 2004 [223]	Metodyka	Brak analizy porównawczej
132.	Pigneux 2011 [224]	Typ publ kacji	Publikacja w postaci abstraktu
133.	Postow 2011 [225]	Typ publ kacji	Publikacja w postaci abstraktu
134.	Potenza 2005 [226]	Metodyka	Brak analizy porównawczej

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia
135.	Radich 2002 [227]	Metodyka	Opracowanie dotyczące wykrywania MRD
136.	Ram 2009 [228]	Typ publikacji	Publikacja w postaci abstraktu
137.	Ram 2011 [229]	Metodyka	Brak analizy porównawczej
138.	Ramanujachar 2007 [230]	Populacja	Analiza 2 badań, uwzględniająca jedynie 2 dorosłych pacjentów Ph(+)
139.	Rambaldi 2010 [231]	Typ publikacji	Publikacja w postaci abstraktu
140.	Ravandi 2010 [232]	Typ publikacji	Publikacja w postaci abstraktu
141.	Ravandi 2011 [233]	Typ publikacji	Publikacja w postaci abstraktu
142.	Ravandi 2013 [234]	Metodyka	Brak analizy porównawczej
143.	Rea 2006 [235]	Metodyka	Brak analizy porównawczej
144.	Ribera 2012 [236]	Metodyka	Brak analizy porównawczej
145.	Ringden 1993 [237]	Interwencja	Chemioterapia
146.	Salami 2013 [238]	Metodyka	Brak analizy porównawczej
147.	Santos 2009 [239]	Typ publikacji	Publikacja w postaci abstraktu
148.	Sarra 2009 [240]	Typ publikacji	Publikacja w postaci abstraktu
149.	Schiffer 2003 [241]	Typ publikacji	Praca poglądowa
150.	Shi 2013 [242]	Metodyka	Brak analizy porównawczej
151.	Shigematsu 2008 [243]	Metodyka	Brak analizy porównawczej
152.	Shimizu 2012 [244]	Typ publikacji	Publikacja w postaci abstraktu
153.	Shimoni 2003 [245]	Metodyka	Brak analizy porównawczej
154.	Sive 2010 [246]	Typ publikacji	Publikacja w postaci abstraktu
155.	Sive 2012 [247]	Populacja	Publikacja dodatkowa do badania MRC UKALL XII/ECOG 2993. Grupa pacjentów nieleczona IMT
156.	Snyder 1999 [248]	Interwencja	Chemioterapia
157.	Soverini 2009 [249]	Typ publikacji	Publikacja w postaci abstraktu
158.	Spyridonidis 2010 [250]	Typ publikacji	Publikacja w postaci abstraktu
159.	Spyridonidis 2011 [251]	Typ publikacji	Publikacja w postaci abstraktu
160.	Stary 2008 [252]	Typ publikacji	Publikacja w postaci abstraktu
161.	Stone 2003 [253]	Typ publikacji	Praca poglądowa

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia
162.	Theodorou 2012 [254]	Typ publikacji	Praca dotycząca kosztów doustnych leków przeciwnowotworowych (inhibitorów enzymów)
163.	Terwey 2009 [255]	Typ publikacji	Publikacja w postaci abstraktu
164.	Thyagu 2012 [256]	Metodyka	Brak analizy porównawczej
165.	Towatari 2004 [257]	Populacja	Populacja azjatycka
166.	Van der Veer 2013 [258]	Typ publikacji	Publikacja w postaci abstraktu
167.	Vigneti 2007 [259]	Metodyka	Brak analizy porównawczej
168.	Vij 2009 [260]	Typ publikacji	Praca pogładowa
169.	Wassmann 2005 [261]	Typ publikacji	Publikacja w postaci abstraktu
170.	Wassmann 2006 [262]	Interwencja	Różne formy podawania IMT (ciągłe vs przerywane)
171.	Wetzler 2013 [263]	Metodyka	Brak analizy porównawczej
172.	Williams 2007 [264]	Metodyka	Praca przeglądowa badań prowadzonych w modelach zwierzęcych
173.	Yanada 2006 [265]	Populacja	Populacja azjatycka
174.	Yanada 2008 [266]	Populacja	Populacja azjatycka
175.	Yanada 2008 [267]	Populacja	Populacja azjatycka
176.	Ye 2011 [268]	Typ publikacji	Publikacja w postaci abstraktu
177.	Zaucha 2005 [269]	Metodyka	Liczebność populacji (4 pacjentów)
178.	Zhang 2013 [270]	Populacja	Populacja azjatycka
179.	Zuo 2009 [271]	Typ publikacji	Publikacja w postaci abstraktu